

THESIS

MUNICH

1968 4

**Untersuchungen über die
Verminderung der Thrombinbildung
bei chronischer und akuter
Niereninsuffizienz und ihre Ursachen**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

IRENE | BECK



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0021

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. R. Schwiegk

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERMINDERUNG DER
THROMBINBILDUNG BEI CHRONISCHER UND AKUTER
NIDRENINSUFFIZIENZ UND IHRE URSACHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irene B e c k

aus Berlin

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Herr Prof. Dr. R. MARK
Coreferent: Herr Prof. Dr. H. SCHWIECK
Dekan: Herr Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1968

INHALTSVERZEICHNIS

<u>I. Einleitung</u>	Seite	1
<u>II. Experimenteller Teil</u>		

A) METHODIK

1. Thrombinbildungstest	Seite	3
Hämatokrit	"	5
2. Thrombozytenzählung	"	6
3. Thrombinzeit	"	6
4. Thrombokinasezeit nach QUICK in der Modifikation nach MARX-BAYERLE	"	7
5. Prothrombinbestimmung nach RIEBEN- SCHULTZE	"	8
6. Thrombelastographie nach HARTBERT	"	9
7. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Thachostyptan in vitro	"	10
8. Thrombinbildung nach Injektion von Thachostyptan i.v.	"	11
9. Thromboplastingenerationstest nach BIGGS, DOUGLAS und MACFARLANE	"	12
10. Faktor-V-Bestimmung	"	14
11. Subaquale Blutungszeit nach MARK- RESSEL	"	15
12. Prüfung der Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE	"	15
13. Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen	"	16
14. Thrombozyten-Umsetzungs-Versuch	"	16
15. Thrombinbildung unter Einwirkung von Harnstoff	"	18

B) EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

<u>I. Untersuchung der Thrombinbildung mit dem Thrombinbildungstest bei Normalpersonen</u>		
1. Thrombinbildungstest bei Normalpersonen	"	19
2. Thrombelastographie bei Normalpersonen	"	22

II. Untersuchung der Thrombinbildung und
der Thrombelastographie (TeG) bei chro-
nischer und akuter Niereninsuffizienz.

1. Untersuchungen bei chron. Pyelonephritis	Seite 24
2. Untersuchungen bei chron. Glomerulo- nephritis	" 27
3. Untersuchungen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis	" 29
4. Untersuchungen bei Kimmelstiel-Wilson- Patienten	" 29
5. Untersuchungen bei drei Fällen mit pyelo- nephrotischer Schrumpfniere	" 31
6. Untersuchungen bei Cystennieren	" 31
7. Untersuchungen bei Periarteriitis nodosa und erhöhten RN	" 33
8. Untersuchungen bei sekundärer Amyloidnieren	" 33
9. Untersuchungen bei Morbus Waldenström	" 35
10. Untersuchungen bei akutem Nierenversagen	" 35
11. Untersuchungen bei plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten Reststick- stoff	" 35

III. Thrombinbildungstest unter Zusatz von
Tachostyptan in verschiedener Konzentration

<u>1. Bei Normalpersonen</u>	
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan	" 38
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan	" 38
<u>2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz</u>	
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan	" 41
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan	" 41

IV. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyp-
tan.

"	44
---	----

<u>V. Prüfung der Vorphase mittels des Thrombokinasebildungstests nach BIGGS und DOUGLAS und der Faktor-V-Bestimmung.</u>	Seite	44
<u>VI. Untersuchungen der Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen</u>	"	49
1. Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl durch Verdünnen mit thrombozytenfreien Citratplasma bei Normalpersonen	"	49
2. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombopenie	"	51
3. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombocythämie	"	52
<u>VII. Umsetzungs-Versuche</u>		
1. Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma	"	53
2. Umsetzung von Patienten-Thrombozyten in Normalplasma bei verschieden häufiger Thrombozytenwaschung	"	53
<u>VIII. Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Harnstoff in verschiedener Konzentration</u>	"	56
<u>III. Diskussion der Ergebnisse</u>	"	58
<u>IV. Zusammenfassung</u>	"	63
<u>V. Literatur</u>	"	64
ANHANG mit Abbildungen	"	68

II. Untersuchung der Thrombinbildung und
der Thrombelastographie (TeG) bei chro-
nischer und akuter Niereninsuffizienz.

1. Untersuchungen bei chron. Pyelonephritis	Seite 24
2. Untersuchungen bei chron. Glomerulo- nephritis	" 27
3. Untersuchungen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis	" 29
4. Untersuchungen bei Kimmelstiel-Wilson- Patienten	" 29
5. Untersuchungen bei drei Fällen mit pyelo- nephrotischer Schrumpfniere	" 31
6. Untersuchungen bei Cystennieren	" 31
7. Untersuchungen bei Periarteriitis nodosa und erhöhten RN	" 33
8. Untersuchungen bei sekundärer Amyloidniere	" 33
9. Untersuchungen bei Morbus Waldenström	" 35
10. Untersuchungen bei akutem Nierenversagen	" 35
11. Untersuchungen bei plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten Reststick- stoff	" 35

III. Thrombinbildungstest unter Zusatz von
Tachostyptan in verschiedener Konzentration

<u>1. Bei Normalpersonen</u>	
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan	" 38
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan	" 38
<u>2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz</u>	
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan	" 41
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan	" 41

IV. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyp-
tan.

"	44
---	----

<u>V. Prüfung der Vorphase mittels des Thrombokinasebildungstests nach BIGGS und DOUGLAS und der Faktor-V-Bestimmung.</u>	Seite	44
<u>VI. Untersuchungen der Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen</u>	"	49
1. Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl durch Verdünnen mit thrombozytenfreien Citratplasma bei Normalpersonen	"	49
2. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombopenie	"	51
3. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombocythämie	"	52
<u>VII. Umsetzungs-Versuche</u>		
1. Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma	"	53
2. Umsetzung von Patienten-Thrombozyten in Normalplasma bei verschieden häufiger Thrombozytenwaschung	"	53
<u>VIII. Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Harnstoff in verschiedener Konzentration</u>	"	56
<u>III. Diskussion der Ergebnisse</u>	"	58
<u>IV. Zusammenfassung</u>	"	63
<u>V. Literatur</u>	"	64
ANHANG mit Abbildungen	"	68

I. Einleitung.

Das Auftreten von Blutungen an der Haut und den Schleimhäuten infolge einer erhöhten Blutungsbereitschaft ist bei Nierenerkrankungen, besonders bei Azotämien, Suburämien und Urämien, schon lange bekannt.

So fanden sich bei 34 Patienten der I. Med.Univ.Klinik mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz in 14 Fällen Blutungen. Davon betrafen:

Nasenrachenraum	6
Magendarmkanal	4
Netzhautblutungen	4
erhöhte Neigung zu blauen Flecken bei Stoß	2
Subarachnoidalblutung	1
ausgeprägte petechiale Hautblutungen	1

Bei 4 Patienten waren mehrere der genannten Lokalisationen gleichzeitig betroffen und zwar:

Magendarmkanal und Nasenrachenraum	2
erhöhte Neigung zu blauen Flecken bei Stoß und petechiale Hautblutungen	1
Netzhautblutungen und Nasenrachenraum	1

Diese Blutungen werden teils auf Störungen der Blutgerinnbarkeit, der Thrombozytenzahl (Volhard;FAVRE-GILLY und DURAND;PETERMAN) und der Thrombozytenfunktion (LEWIS, ZUCKER,FERGUSON), teils auf eine erhöhte Kapillarfragilität (FISHBERG;KUHLBAECK;STRAUSS und LEISZ) zurückgeführt. LERVILL beschreibt Purpura als "a common" Störung unbekannter Ätiologie, nachdem die Blutungszeit nach DUKE und die "Blutgerinnungszeit" sowie die Thrombozytenzahl "selten" deutlich pathologisch erfunden wurden.

Da selbst schwerste Störungen der Blutgerinnbarkeit und der Plättchen bei Strukturintegrität der Gefäße wenigstens zeitweise ohne makroskopische Blutungen bleiben (MARX), um dann plötzlich bei Gefäßschädigungen, oft in lebensbedrohlicher Weise, manifest zu werden, wären von vornherein bei jedem Patienten Untersuchungen angebracht, die eine eventuell gegebene, latente Blutungsneigung aufdecken können.

Aufgrund des Zusammentreffens verschiedener, für sich allein möglicherweise "unterschwelliger" Störungen der Thrombozyten und Plasmafaktoren (GROSS, NIETH, MAMMIN) müßte diese Untersuchungsmethode möglichst alle oder zumindest mehrere Störungen zusammen umfassen. Das Ziel dieser Arbeit ist, eine geeignete Methode dazu zu erproben und zu untersuchen.

Störungen der Vorphase, der 1. und 2. Phase der Gerinnung und der Faktor-3-Abgabe der Thrombozyten könnten sich am ersten in der Menge der im Plasmamilieu gebildeten Gesamtthrombin-Aktivität darstellen. Parallel zu den Studien von v.KAULLA schien es daher wichtig, die Thrombinbildung im plättchenhaltigen Plasma als eine gesonderte, subglobale Coagulationskonstante in ihrem Verhalten bei Niereninsuffizienten näher zu untersuchen.

II. Experimenteller Teil.

A) KINETHODIK

1. Thrombinbildungstest im plättchenhaltigen Plasma.

Prinzip:

Man testet die bei der Gerinnung entstehenden Thrombinaktivitäten an einer standardisierten Fibrinogenlösung.

Ausführung:

Während bei dem Thrombingenerationstest nach BIGGS und MAC FARLAND die bei der Nativblutgerinnung entstehende Thrombinaktivität an einer standardisierten Fibrinogenlösung getestet wird -

2 ml Nativvenenblut werden in silikonisierte Röhrchen gefüllt und mit 0,2 ml phys. Kochsalzlösung versetzt. Jede Minute wird 0,1 ml dieser Mischung entnommen und die entstandene Thrombinaktivität an 0,4 ml Fibrinogenlösung getestet -

arbeiteten wir zwar ebenfalls im silikonisierten System (die benutzten Geräte wurden mit einer Mischung von Silikonöl und Tetrachlorkohlenstoff im Verhältnis 2,5 ad 100 behandelt), verwendeten jedoch Citratplasma, das durch Zentrifugieren von Citratblut (Natr. citr. 3,28%, 0,5 ad 5) - bei 1000 - 1200 Umdrehungen 5 Min. lang - gewonnen worden war. (Zwischen Blutabnahme und Testbeginn wurde das Blut etwa 4 bis 5 Stunden bei einer Temperatur von 4°C gehalten).

1 ml des gewonnenen Plasmas verdünnten wir mit 4 ml phys. Kochsalzlösung, recalcifizierten mit 1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung und hielten es bei 37°C im Wasserbad. Dabei wurde die Zeit von der Zugabe der Calciumchloridlösung an bis

zum Auftreten der ersten Fibrinfäden abgestoppt. Wir bezeichneten sie als Plasma-Recalcifizierungszeit.

Sobald die ersten Fäden auftraten, wurden sofort und dann alle 3 Min. je 0,2 ml des angeronnenen Plasmas an 0,2 ml einer 0,6 %igen Fibrinogenlösung auf die erreichte Thrombinaktivität getestet; die Fibrinogenlösung wurde in Mikroreagenzgläsern im Wasserbad bei 37°C bereits vorgewärmt. Wir benutzten: Rinderfibrinogen Behring. Eine 0,6 %ige Lösung erhielten wir durch Auflösen von 60 mg lyophil getrockneten Fibrinogens mit 10 ml phys. Kochsalzlösung.

Auswertung:

Die Errechnung der gebildeten Thrombinaktivitäten erfolgte mit Hilfe einer Standardkurve, die wir durch Bestimmung der Gerinnungszeiten nach Zusatz von Thrombin (Behringwerke) verschiedener Konzentration (Verdünnung mit aqua dest.) zu 0,6 %igem Fibrinogen gewannen. Da die Thrombinpräparate in Einheiten deklariert sind, wurden die verwendeten Thrombinmengen ebenfalls in Einheiten/ml in dem verwendeten Plasmamilieu angegeben.

Wir stellten eine Konzentrationsreihe von 10 E/ml - 1 E/ml her und bestimmten die entsprechenden Gerinnungszeiten. Dies führten wir mit verschiedenen Thrombinpräparaten und Fibrinogenlösungen aus und trugen den Mittelwert der gefundenen Zeiten als Kurve auf (Abb.1).

Von Interesse ist die Thrombinaktivität zum Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung (kürzeste Gerinnungszeit), der Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung vom Auftreten der ersten Fäden an gerechnet und die Plasma-Recalcifizierungszeit.

Nun werden mit Hilfe der Eichkurve die zu den kürzesten Gerinnungszeiten gehörigen Thrombineinheiten ermittelt.

Thrombin E/ml Plasma: Die in der Kurve gefundenen Thrombineinheiten (x) sind in 1/30 ml Plasma enthalten.

1 ml Plasma entsprechen also

$$\underline{\underline{30 \cdot x = a \cdot E/ml}}$$

Thrombin E/ml Vollblut: Bei einer Citrat-Verdünnung von 0,5 ad 5 liegen 4,5 ml Vollblut vor. Davon entfallen auf reines Plasma:

$$\frac{4,5(100-\text{Hämatokrit})}{100} \text{ ml.}$$

In 1ml Plasma liegen a E/ml vor, in 4,5 ml Blut liegen dann

$$\frac{4,5(100-\text{Hämatokrit})a}{100} \text{ E/ml}$$

und in 1 ml Blut

$$\frac{4,5(100-\text{Hämatokrit})a}{100 \text{ mal } 4,5} =$$

$$\frac{(100-\text{Hämatokrit})a}{100} \text{ E/ml vor.}$$

=====

Wir bestimmten den Hämatokrit aus Citratblut (Natr. citr. 3,28%; 0,5 ad 5) im Hämatokritröhrchen, das wir 15 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugierten. Um der Verdünnung gerecht zu werden, muß man 20 % des abzulesenden Wertes in % zu letzterem dazuzählen. Dabei stellt die Quellung der Erythrocyten eine gewisse, geringe Fehlerquelle dar.

Diskussion der Methode:

Eine Verminderung der Thrombinbildung wird mit dieser Methode bei folgenden Störungen erfaßt:

1. Bei Thrombopenie und bei Thrombozytenfunktionsstörungen (Abgabestörung von Plättchen-Faktor 3)
2. Störungen der Plasmagerinnbarkeit
 - a) in der Vorphase durch Verminderung der Plasmafaktoren XII, XI, X, IX, VIII, V (II)
 - b) in der 1. Phase bei vermindertem Prothrombinspiegel (sei es durch Vit. K-Resorptionsstörungen oder durch Leberschaden) und Verminderung der Faktoren V, VII und X.
3. Bei Störung der 2 Gerinnungsphasen z.B. durch erhöhte Fibrinolyse.

Die Methode stellt somit einen "Summationstest" dar, in den auch die Antithrombin- und Antithrombokinase-Aktivität des Plasma-Serum-Milieus eingeht. Um die beteiligten Störungen zu differenzieren führten wir noch folgende Untersuchungen durch:

2. Thrombozytenzählung.

Citratblut (Natr.citr.3,28%; 0,5 ad 5) wurde in einer Leukopipette bis zur Marke 5 aufgezogen, dann zogen wir eine 2 %ige Novocainlösung bis zur Marke 11 auf, schüttelten 5 Min. und liessen die Pipette 10 Min. liegen. Nachdem nun die Hämolyse eingetreten ist, füllten wir die Zählkammer (Neubauer) und gaben diese mindestens 10 Min. in eine feuchte Kammer (die wir aus 2 Petrischalen mit angefeuchtetem Filtrierpapier herstellten), da-

mit die Thrombozyten sedimentierten.

Man zählt unter dem Mikroskop 5 Felder à 16 Einzelfelder aus und multipliziert mit 1200 (ZACH) um die Thrombozytenzahl/cmm zu erhalten.

Normalwerte: 150 000 - 350 000 / cmm.

3. Thrombinzeit.

Prinzip:

Außer vom Antithrombingehalt ist die Geschwindigkeit der Thrombin-Fibrinogenreaktion von der Fibrinogenkonzentration abhängig. Gibt man zu Plasma eine konzentrierte Thrombinlösung, so ist die Geschwindigkeit der Gerinnung, also die Gerinnungszeit ganz überwiegend vom Fibrinogengehalt abhängig.

Ausführung:

Eine Ampulle Thrombin zu 60 NHE wird mit 12 ml aqua dest. verdünnt (5 E Thrombin). Im Wasserbad bei 37°C pipettieren wir 0,2 ml dieser Lösung zu 0,2 ml Citratplasma (Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) und stoppen die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung.

Durch Untersuchung mehrerer gesunder Personen konnten wir für unsere Bedingungen einen Normalwert ermitteln.

4. Thrombokinaszeit nach QUICK in der Modifikation nach MARX - BAYERLE.

Prinzip:

Durch Zugabe von Thrombokinas zu Citratplasma und Recalcifizierung wird die Gerinnung herbeigeführt, wobei die Zeitdauer bis zum Gerinnungseintritt über den Prothrombinspiegel im Plasma Aufschluß gibt.

Ausführung:

Zu 0,1 ml Citratplasma (Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) im Wasserbad bei 37°C gaben wir 0,2 ml eines Gemisches aus m/40 CaCl₂ und Thrombokinese (200 mg Menschenhirnthrombokinese und 5 ccm phys. NaCl-Lösung im Wasserbad bei 50°C 20 Min. lang erhitzen, dann durchschütteln und leicht abzentrifugieren) im Verhältnis 1:1. Die Zeit von der Zugabe des Gemisches bis zum Gerinnungseintritt wurde abgestoppt.

Auswertung:

Wir gewannen eine Bezugskurve, indem wir verschiedene Normalpersonen untersuchten. Es wurden jeweils verschiedene Plasmaverdünnungen (mit phys. NaCl-Lösung angesetzt) ausgetestet. Der Mittelwert wurde in die Kurve eingetragen. (Abb.2)

Normalwert: 75 - 100 %.

5. Genauer ist die Bestimmung des Prothrombins und der Prothrombin-Thrombinumwandlungsgeschwindigkeit nach RIESEN (modifiziert nach SCHULTZE).

Prinzip:

Es handelt sich um eine Zweiphasenmethode. In der 1. Gerinnungsphase wird eine Plasma-Thrombokinese-Calciumchloridlösung-Mischung bei 24°C im Wasserbad gehalten. Das dabei sich bildende Thrombin wird in der 2. Gerinnungsphase an 0,6 %iger Fibrinogenlösung getestet. Die kürzeste Gerinnungszeit entspricht der optimalen Thrombinbildung.

Ausführung:

Im Wasserbad bei 37°C wurde in Mikroreagenzröhrchen je-

weils 0,2 ml einer 0,6 %igen Fibrinogenlösung (1 Röhrchen Fibrinogen der Behringwerke aufgelöst in 10 ml phys. NaCl-Lösung) und 0,2 ml Veronalpuffer $p_H = 7,6$ vorgewärmt.

Citratplasma (Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) wurde im Verhältnis 1 ad 50 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt und jeweils 5 ml mit 5 ml Pufferlösung $p_H = 6,7$ und 5 ml Thrombokinase (50 mg auf 5 ml NaCl-0,9% bei 55°C im Wasserbad 30 Min. lang erhitzen) vermischt. Das Gemisch wurde bei 24°C im Wasserbad gehalten. Dazu wurden 5 ml m/40 $CaCl_2$ -Lösung pipettiert und ab diesem Zeitpunkt alle 2 Min. 0,2 ml des Gemisches zu dem Fibrinogen-Puffer-Gemisch pipettiert und die Gerinnungszeiten bestimmt.

Auswertung:

Die kürzeste Gerinnungszeit liegt bei 100 % Prothrombin um 30 Sekunden. Eine Eichkurve erhält man durch Verdünnen der Stammlösung (100%) mit einer Pufferlösung $p_H = 6,7$. (Abb.3)

6. Thrombelastographie nach HARTERT.

Prinzip:

Mit dem Thrombelastographen wird die während des Gerinnungsvorganges erfolgende Veränderung der Elastizitätsgrösse bzw. die Festigkeit des auftretenden Blutgerinnsels in Form einer Scherelastizitätsmessung laufend registriert.

Ausführung:

Wir arbeiteten auch hier mit Citratblut (Natr.citr.3,28% 0,5 ad 5). Davon wurden 0,3 ml in eine Stahlküvette gegeben, in den Apparat eingesetzt und mit 0,06 ml einer 1,2%igen $CaCl_2$ -Lösung recalcifiziert. Gutes Mischen mit dem Stempel und sorgfältiges Überschichten mit Paraffin-

lösung ist nötig.

Auswertung:

Die Reaktionszeit r ist die Zeit, die von Zugabe der Calciumlösung bis zur Verbreiterung der thrombelastischen Kurvenschenkel von 1 mm verstreicht. Da die Papiergeschwindigkeit pro Min. 2 mm beträgt, wird die Entfernung der gemessenen Strecke in mm durch 2 dividiert.

Der Wert k_1 stellt diejenige Zeit dar, die vom Ende der Reaktionszeit r bis zum Auftreten einer Verbreiterung des Kurvenbildes von 20 mm verstreicht.

Der Wert m_a ist die maximalste Verbreiterung des Kurvenbildes in mm.

Aus m_a errechnet sich die Thrombuselastizität m_c , die man aus einer Tabelle entnehmen kann.

(Siehe auch Abb.4).

Folgende, für uns interessante Veränderungen lassen sich mit dieser Methode erfassen:

1. Eine eventuelle Verlängerung von r .
2. Eine Erniedrigung von m_c durch Thrombopenie oder durch gestörte Thrombozytenfunktion.
3. Eine Erhöhung von m_c , also Verbreiterung von m_a , besonders durch Hyperfibrinogenämie.

7. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyptan in vitro.

Wir führten außerdem den Thrombinbildungstest bei Patienten (und zum Vergleich bei Normalpersonen) durch, wobei wir dem Plasma Tachostyptan (als Faktor-3-Ersatz, Zusammensetzung siehe unter 8.) zusetzten.

Dabei wurde 1/100 und einmal 1/1000 ml Tachostyptan auf 1 ml Plasma zugesetzt.

Im übrigen verfahren wir wie zuvor angegeben.

Diese Versuche führten wir aufgrund der meist verminderten Thrombinbildung bei den Patienten durch, in der Annahme, daß sie hauptsächlich durch eine verminderte Faktor-3-Produktion zurückzuführen ist.

8. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan i.v.

Nachdem sich eine erhebliche Besserung, ja Normalisierung der Thrombinbildung nach Zusatz von Tachostyptan zeigte, untersuchten wir die Thrombinbildung nach Injektion dieser Substanz.

In Tachostyptan lassen sich neben verschiedenen Aminosäuren, Cholesterinestern, Triglyceriden und freien Fettsäuren durch papierchromatographische Untersuchungen Lysolecithin, Inositolphosphatid, Lysokephalin, Lecithin, weitere nicht näher bekannte Polyglycerophosphatidverbindungen sowie vor allem Phosphatidylserin und Phosphatidylaethanolamin nachweisen. (E. DEUTSCH und M. FISCHER). Die quantitativ chemische Bestimmung der enthaltenen Phospholipide - durch die quantitative Ermittlung des Phosphorgehaltes - ergab pro ml Tachostyptan 3,1 mg Gesamtphospholipide entsprechend 2 ml aktivem Lipidthromboplastin.

Wir spritzten 1 Amp. = 5 ml Tachostyptan (Firma Hormonchemie, München) i.v. und nahmen 10' nach der Injektion, dann 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach der Injektion Blut ab (Citratblut, Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) und bestimmten die Thrombinbildung. Als Bezugswert wurde der Thrombinbildungstest vor der Injektion durchgeführt. Bei diesen Versuchen wurde jeweils sofort nach Blutentnahme der Test durchgeführt.

9. Thromboplastingenerationstest nach JIGGS, DOUGLAS und
MACFARLANE.

Bei Fällen, die eine normale Thrombinzeit,
eine normale Thrombozytenzahl,
einen normalen Quickwert,
eine normale Prothrombinzeit (nach Die-
ben-Schultze),
einen normalen Thromboplastingenerations-
test und
eine verminderte Thrombinbildung
aufweisen, darf man den Schluß ziehen, daß die Thrombo-
zytenfaktor-3-Menge pathologisch ist, oder, daß der Throm-
bozytenfaktor-3 ungenügend abgegeben wird.

Für bestimmten in diesem Sinne bei 15 Patienten die
Blutthrombokinasebildung mit dem Thromboplastingenera-
tionstest.

Prinzip:

Es handelt sich um eine Zweiphasenmethode.
In der ersten Phase wird aus Thrombozyten, Plasma, Serum
und Calcium Blutthrombokinase gebildet. Man läßt sozu-
sagen die Vorphase der Blutgerinnung künstlich ablaufen.

In der zweiten Phase werden in regelmässigen Abständen
kleine Portionen dieses Aktivierungsgemisches auf plätt-
chenfreies Substratplasma überpipettiert und hierzu wie-
derum Ca^{++} zugesetzt. Es wird also das in der ersten Pha-
se gebildete aktive Thromboplastin ausgetestet (plättchen-
freies Plasma, Thrombokinase und Calcium).

Je mehr Thrombokinase in der ersten Phase entsteht, desto
kürzer werden die Gerinnungszeiten.

Ausführung:

Für benötigten:

Thrombozytenfreies Citratplasma (Natr.citr.3,28 %; 0,5 ad 5)

von Gesunden als

Substratplasma. (z.B. 10 ml werden bei 3-4000 Umdrehungen 30-40 Min. zentrifugiert).

Tachostyptan (Firma Hormonchemie, München) als Thrombozytenfaktor-3-Analogon in einer Verdünnung von 1:100 mit aqua dest.

Schüttelserum als Quelle für die Faktoren XII, XI, X, IX.

Sowohl von einem Gesunden als auch von dem Patienten werden 5 ml Nativblut in einen Kolben mit 25 Glasperlen gegeben und 5 Min. geschüttelt damit es fibrinogenfrei wird und ein möglichst hoher Prothrombinverbrauch erfolgt. Anschließend kommt es für 2 Stunden in den Brutschrank bei 37°C um das gebildete Thrombin zu inaktivieren.

Danach wird das Serum bei 3-4000 Umdrehungen (5 Min.) abzentrifugiert und mit phys. NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10 verdünnt.

Oxalatblut (Na-Oxalat, 0,5 ad 5) zur Herstellung des Ba-Plasmas als Faktor VIII- und V-Quelle.

m/40 CaCl₂-Lösung.

Aqua dest. und phys. Kochsalzlösung.

Zum Oxalatblut:

Man nimmt von dem Gesunden und dem Patienten jeweils 4,5 ml Blut zu 0,5 ccm 1,34 %iger Natriumoxatlösung ab. Es wird 5 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. 1 ml Plasma wird mit 4 ml phys. Kochsalzlösung gemischt und mit 100 mg BaSO₄ kräftig 5 Min. geschüttelt. Anschließend kommt es für 10 Min. in den Brutschrank bei 37°C.

Danach wird 5 Min. zentrifugiert (3-4000 U), der Überstand in ein zweites Röhrchen mit 100 mg Bariumsulfat gegeben. Wieder 5 Min. schütteln, 10 Min. in den Brutschrank und abzentrifugieren.

Das Inkubationsgemisch aus 0,2 ml Tachostyptanverdünnung,

0,2 ml Bariumsulfat-absorbiertes Oxalatplasma und 0,2 ml verdünntes Serum wurde im Wasserbad bei 37°C gehalten. Dazu pipettierten wir 0,2 ml m/40 Calciumchlorid-Lösung und stoppten ab.

Alle 2 Min. wurden 0,1 ml des Aktivierungsgemisches und sofort danach 0,1 ml CaCl_2 m/40 zu 0,1 ml Citratplasma (im Wasserbad bei 37°C in Mikroreagenzgläsern vorgewärmt) pipettiert. Die Gerinnungszeiten wurden gemessen. Zuerst mischten wir Normalserum und Normalplasma und bestimmten die kürzeste Gerinnungszeit, die als Normalzeit galt. Dann mischten wir jeweils Normalserum mit Patientenplasma bzw. Normalplasma und Patientenserum und schließlich Patientenserum und Patientenplasma.

Auswertung:

Bei einem pathologischen Ausfall (Verlängerung der Gerinnungszeiten gegenüber dem Normalblut) kommen folgende 3 Möglichkeiten in Betracht:

1. Pathologischer Plasma-Biggs-Test:
= Hämophilie A, wenn der Faktor V normal ist.
2. Pathologischer Serum-Biggs-Test:
= Hämophilie B (oder Mangel an Faktor X oder XII).
3. Mangel an Faktor XI (wenn der Plasma-Biggs-Test und der Serum-Biggs-Test nur gering pathologisch sind).

Bei einigen dieser 15 Patienten untersuchten wir zusätzlich den Faktor V, die subaquale Blutungszeit und die Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE.

10. Faktor-V-Bestimmung.

Wir benutzten dazu das Faktor-V-Reagens der Behringwerke zur Schnellbestimmung.

1 Amp. Schnellreagens wurde in 1 ml aqua.dest. aufgelöst. Citratplasma (Natr.citr.3,28%; 0,5 ad 5) wurde mit Diäthylbarbituratpuffer ($p_H = 7,6$) im Verhältnis 1 ad 20 ver-

dünnt. Davon wurden 0,2 ml in 0,2 ml des Schnellreagens (in einem Mikroreagenzgläschen im Wasserbad bei 37°C) pipettiert und nach 20 - 30" 0,1 ml m/40 CaCl₂-Lösung hinzugefügt. Die Zeit von der Zugabe der Calciumchloridlösung an bis zum Eintritt der Gerinnung wurde ermittelt.

Normalwerte: 34 - 37"

An einer Bezugskurve, die wir durch Testen verschiedener Normalplasmakonzentrationen (Verdünnungsreihe mit phys. Kochsalzlösung) gewannen, konnten wir den Faktor-V-Gehalt in % ablesen. (Abb.5).

11. Subaquale Blutungszeit nach MARX-RESSEL.

Mit dem Schnepfer (Messerlänge 6 mm) wurde in das fest gefaßte, prall elastische Ohrläppchen von unten her gestochen und dieses in ein Becherglas mit destilliertem Wasser von Zimmertemperatur eingetaucht.

Die Blutungszeit wurde mit der Stoppuhr bestimmt.

Normalzeit: 2' - 5'; 5' - 6' Grenzwert; über 6' pathologisch.

12. Prüfung der kapillarfragilität nach dem Prinzip von RUMPEL-LEEDE.

Mit einer Blutdruckmanschette wurde am Oberarm ein Druck von 100 mmHg erzeugt und 5 Min. gehalten.

In einem Kreis (r = 5cm) um einen Punkt in der Mitte der Ellenbeuge wurden eventuell auftretende punktförmige Hautblutungen gezählt.

Bis zu 2_2_2 Petechien gelten als normal (MARX).

13. Um in Fällen, wo mit verminderter Thrombinbildung gleichzeitig eine verminderte Plättchenzahl auftrat, ei-

ne Aussage machen zu können, ob zusätzlich eine Thrombozytendysfunktion vorliegt, bestimmten wir die Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen.

Wir nahmen einer Normalperson 15 ml Blut als Citratblut (Natr. citr. 3,28%; 0,5 ad 5) ab. 5 ml zentrifugierten wir 5 Min. bei 1000-1200 Umdrehungen zur Gewinnung eines thrombozytenreichen Plasmas, 10 ml mindestens 30-40 Min. bei 3000-4000 Umdrehungen um ein thrombozytenfreies Plasma zu erhalten.

Aus beiden stellten wir uns verschiedene Konzentrationen her und prüften die Thrombinbildung. Die Ergebnisse trugen wir in einer Kurve auf.

Wir führten dies bei 3 Personen durch und konnten hier also die Änderungen in der Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl, aber normaler Thrombozytenfunktion unter den von uns gewählten Bedingungen (gleichwertige Fibrinogenchargen) beobachten.

Zusätzlich untersuchten wir das Blut von Kranken mit Thrombopenien bzw. Thrombozythämie.

14. Um die Frage der Thrombozyten-Faktor-3-Abgabestörung noch näher zu untersuchen, stellten wir einen Thrombozyten-Umsetzungs-Versuch an, der Aufschlüsse darüber geben sollte, ob die Dysfunktion auf eine Schädigung bzw. Strukturänderung der Plättchen selbst oder auf eine Hemmung derselben durch das Plasma zurückzuführen ist.

Zunächst sei das Prinzip des Thrombozytenwaschens erläutert:

Die Thrombozytenwäsche wird angewandt zur Gewinnung reiner Thrombozyten ohne anhaftendes Plasma. Dazu wird Sequestrenblut abgenommen (0,5 Sequestren ad 5) und bei

1000 Umdrehungen 5 Min. lang zentrifugiert. 1 ml des thrombozytenreichen Plasmas wurde mit 9 ml phys. Kochsalz-Lösung verdünnt und dann bei 3000-4000 Umdrehungen 5 Min. zentrifugiert (1. Waschung). Der Überstand wurde abgegossen, die am Boden sitzenden Thrombozyten, wenn nicht weitergewaschen werden soll, entweder in 1 ml NaCl oder 1 ml thrombozytenfreies Plasma aufgenommen und mit Hilfe eines Glasstabes aufgeschwemmt; oder zur 2. Wasche mit 1 ml Sequestrenlösung 2%ig, und 9 ml phys. NaCl-Lösung vermischt und wieder zentrifugiert. Es empfiehlt sich, nicht öfter als 2 mal zu waschen, weil sonst die Thrombozyten geschädigt werden können.

Bei dem Umsetzungsversuch wurde von einer Normalperson und einem Patienten gleicher Blutgruppe jeweils 5 ml Blut als Sequestrenblut und 5 ml als Citratblut abgenommen. Dann wurden die Thrombozyten von 1 ml Sequestrenplasma 1 mal gewaschen und in 1 ml phys. Kochsalz-Lösung aufgenommen. Nach dem Aufschütteln zählten wir die Thrombozyten und verdünnten anschliessend mit so viel phys. Kochsalz-Lösung, bis sie bei Patient und Normalperson annähernd gleich war. Von dieser Lösung nahmen wir 1 ml und fügten weitere 3 ml phys. NaCl-Lösung und 1 ml des inzwischen thrombozytenfrei zentrifugierten (30 Min. bei 3-4000 Umdrehungen) Citratplasmas hinzu, sodaß wir zu der herkömmlichen Verdünnung für den Thrombinbildungstest kamen.

Wir kombinierten:

1. Patiententhrombozyten in Patientenplasma
2. Patiententhrombozyten in Normalplasma
3. Normalthrombozyten in Normalplasma
4. Normalthrombozyten in Patientenplasma.

Wir untersuchten die Thrombinbildung nach 1 und nach 24 Stunden.

Diskussion:

Bei einem Plättchenfaktor-3-Mangel aufgrund einer Mißbildung der Plättchen selbst ohne Plasmahemmung war eine schlechte Thrombinbildung in den Kombinationsfällen 1 und 2, eine normale in den Fällen 3 und 4 zu erwarten.

Besteht jedoch eine Hemmung durch das Plasma ohne Schädigung der Thrombozyten, so mussten die Fälle 1 und 4 eine verminderte Thrombinbildung, die Fälle 3 und 2 jedoch eine normale bzw. verbesserte Thrombinbildung aufweisen.

Wir beschränkten uns auf 1 mal waschen, nachdem sonst die mechanischen Einflüsse auf die Thrombozyten zu gross sind.

15. Schließlich prüften wir noch, ob Harnstoff eine Hemmung in der Thrombinbildung verursacht.

Dazu lösten wir in thrombozytenfreiem Normalplasma (Citratplasma Natr.citr.3,28%; 0,5 ad 5) reinen Harnstoff auf und bestimmten die Thrombinbildung.

Wir stellten uns verschiedene Konzentrationen her und ließen den Harnstoff jeweils 1 bzw. 24 Stunden einwirken.

B) EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

I. Untersuchung der Thrombinbildung mit dem Thrombinbildungstest und des TEG bei Normalpersonen.

1. Thrombinbildungstest bei 30 Normalpersonen.

Zur Kontrolle wurden gleichzeitig die Thrombozytenzahl, die Thrombinzeit und der Quickwert bestimmt.

Zur Berechnung der Thrombineinheiten benötigten wir außerdem den Hämatokrit in %.

ZoB. = Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung

R = Plasma-Recalcifizierungszeit

Ergebnisse siehe Tabelle S.20/21

Thrombin Einheiten/ml:

(siehe Abb.6)

Streuungsbreite:

34,80 - 92,56 E/ml Vollblut bei 148 800 - 304 800 Thrombozyten/cmm.

Mittelwert:

51,70 E/ml (das entspricht einer Gerinnungszeit von 14,5")

Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung:

(siehe Abb.7)

Streuungsbreite: 3' - 9'

Mittelwert: 6'

Ergebnisse bei 50 Normalproben

Name	Schnellste Abrechenzeit		Abrechen- zeit	Rechen- zeit	Abre- chen- zeit	Abre- chen- zeit
	/min	sec				
1. bis	3, 15	0'	2' 35"	13, 0"	100	37
2. bis	5, 02	3'	3' 05"	14, 5"	100	40
3. bis	45, 10	0'	2' 55"	15, 0"	100	42
4. bis	41, 72	0'	-	17, 4"	99	42
5. bis	33, 57	3'	3' 55"	15, 5"	100	47
6. bis	52, 56	3'	1' 35"	15, 6"	100	43
7. bis	74, 10	0'	-	15, 0"	60	50
8. bis	34, 26	3'	2' 05"	15, 0"	100	57
9. bis	52, 08	3'	3' 50"	13, 5"	100	47
10. bis	55, 70	0'	1' 40"	14, 0"	100	50
11. bis	35, 05	0'	-	14, 5"	100	51
12. bis	46, 27	0'	4' 05"	13, 0"	100	45
13. bis	51, 34	3'	4' 31"	14, 0"	100	50
14. bis	46, 00	0'	3' 52"	14, 7"	100	40
15. bis	36, 00	3'	-	14, 5"	100	55

Name	schnellste fortbewegung		R	in 1000- zyten- zahl	in 1000- zyten- zahl	in 1000- zyten- zahl	in 1000- zyten- zahl
16. Kren	44,46	6'	3'27"	172 000	13,5"	100	43
17. Ren	42,12	6'	2'10"	246 000	13,0"	100	46
18. Nak	36,66	6'	3'27"	172 000	12,8"	100	53
19. Kur	45,36	6'	-	273 600	14,8"	100	37
20. Kra	36,00	9'	5'00"	216 000	13,0"	100	50
21. Bir	44,64	6'	1'44"	200 800	13,3"	100	36
22. Bir	44,64	6'	1'44"	193 200	13,0"	100	39 ^{xx}
23. Os	41,00	6'	3'32"	174 000	14,0"	100	36
24. Bre	42,48	6'	2'57"	160 000	14,5"	100	41
25. Ren	38,88	9'	2'30"	241 200	14,2"	100	40
26. Yuf	38,43	3'	3'23"	213 600	13,7"	80	35
27. Lil	37,20	3'	2'50"	205 200	13,5"	100	40
28. Ott	44,00	6'	1'52"	196 800	13,0"	100	23 ^{xx}
29. Bir	37,20	3'	1'42"	180 000	12,0"	100	41
30. Dr	36,60	6'	4'00"	251 600	13,5"	100	39

xx sonst keine patrole beobachtet

Plasma-Recalcifizierungszeit:

(siehe Abb.8)

Streuungsbreite: 1'23" - 5'

Mittelwert: 3'25"

Thrombozytenzahl:

Streuungsbreite: 148 800 - 304 800

Mittelwert: 224 393

Thrombinzeit:

Streuungsbreite: 12" - 17,4"

Mittelwert: 13,5"

Quickwert:

Streuungsbreite: 80 - 100%

Mittelwert: 98,5%

Hämatokrit:

Streuungsbreite: bei Männern 40 - 50%
 bei Frauen 35 - 45%

Mittelwert bei unseren Versuchspersonen: 42%

2. Thrombelastographie bei 20 Normalpersonen.

(Wie bereits angegeben, wurde Citratblut verwendet).

r = Reaktionszeit

k₁ = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zu einer Kurven-
verbreiterung von 20 mm.

m_a = maximale Kurvenverbreiterung in mm

m_ξ = Thrombuselastizitätswert

Fall	r	k ₁	m _a	m _ε
1	7,5'	6,5'	48	92
2	5,5'	6,5'	40	67
3	7,0'	5,0'	46	85
4	4,0'	8,0'	41	69
5	4,0'	3,0'	56	127
6	4,0'	7,5'	43	75
7	6,0'	5,5'	43	75
8	5,0'	6,0'	37	59
9	5,0'	6,0'	38	61
10	4,5'	4,5'	45	82
11	6,0'	8,5'	32	47
12	6,0'	4,5'	46	85
13	4,0'	3,0'	56	127
14	6,5'	3,5'	56	127
15	6,0'	5,5'	40	67
16	5,0'	5,0'	50	100
17	5,0'	2,5'	56	127
18	4,0'	4,5'	48	92
19	8,0'	7,5'	41	69
20	8,0'	6,5'	45	82

r:

Streuungsbreite: 4,0' - 8,0'

Mittelwert: 6'

K₁:

Streuungsbreite: 2,5' - 8,5'

Mittelwert: 5,2'

m_a:

Streuungsbreite: 32 - 56

Mittelwert: 45

m_ξi

Streuungsbreite: 47 - 127

Mittelwert: 75

(Die Ergebnisse sind nicht mit der Originalmethode von HARTERT zu vergleichen, da andere Abnahmetechnik!)

II. Untersuchung der Thrombinbildung und des TEG bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz.

- E/ml = Einheiten Thrombin/ml Vollblut
ZoB = Zeitpunkt der **optimalen** Thrombinbildung
R = Plasmarecalzifizierungszeit
r = Reaktionszeit
k₁ = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zu einer Kurvenverbreiterung von 20 mm.
m_a = maximale Kurvenverbreiterung
m_ξ = Thrombuselastizitätswert
RN = Reststickstoff in mg%
Bl = manifeste Blutungen
L = Leberbeteiligung (als "Indikator" für eine Leberschädigung nahmen wir außer dem gesamten klinischen Befund die Erhöhung der Transaminasewerte).

1. Untersuchungen bei chronischer Pyelonephritis (11 Fälle).

Ergebnisse siehe Tabelle S. 25

Von den 11 Fällen waren 9 in der Thrombinbildung pathologisch, einer grenzwertig und einer normal. Blutungen traten nur in 3 Fällen auf, von denen 2 auffallend schlecht-

Ergebnisse bei chronischer Iyelonephritis

Name	E/ml	schnellste Thrombinbildung ZoB	R	Thrombo- zyten- zahl	Diff. bin- zeit	Quick- wert %	ri. nato- krit %
1. Leit RN= 52,6	95,04	15'	-	190 800	17,0"	100	34
2. Esp RN= 70,5	20,28	6'	2'00"	156 400	14,5"	100	48
3. Age RN= 70,8 Bl	3,96	6'	3'00"	35 600	19,0"	54	56
4. Hin RN= 79,0	18,22	6'	3'09"	185 600	16,0"	100	32
5. Giers RN= 97,0 Bl	25,55	3'	2'36"	135 600	14,0"	100	29
6. Tri RN= 100,0	19,24	6'	2'34"	61 200	14,5"	51	24
7. Die RN= 122,4	27,12	15'	-	110 400	14,6"	100	18
8. Wag RN= 153,0 Bl	7,47	9'	-	166 800	14,0"	49	17
9. Schr RN= 157,0	2,79	3'	6'47"	247 200	14,0"	100	7
10. Kust RN= 167,0	20,70	6'	2'00"	222 000	15,0"	100	31
11. Hes RN= 95,0 -(Hepatitis)	30,64	6'	2'08"	116 400	17,0"	100	24

te Coagulationswerte zeigten.

Eine Abhängigkeit vom RN konnte nicht ermittelt werden,

(Abb.9), ebenso wenig eine Parallelität zu Thrombozytenzahl, Thrombinzeit und Quickwert. Der Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung lag bis auf 2 Fälle im Bereich der Norm, ebenso die Plasmarecalzifizierungszeit. Die Plättchenzahl war in 5 Fällen vermindert.

Der Quickwert war in 3 Fällen (ohne Leberbeteiligung) erniedrigt.

Die Thrombinzeit war in 2 Fällen verlängert.

Der Hämatokrit war in 6 Fällen erheblich unter der Norm, in einem Fall erhöht.

Thrombelastogrammergebnisse:

Name	r	k ₁	m _a	m _ε
1. Esp RN= 70,5	4,5'	7,0'	41	69
2. Age RN= 70,8	4,0'	11,5'	33	49
3. Hin RN= 79,0	4,5'	2,5'	55 auf 31	122 nach 2 Std.
4. Pri RN=100,0	4,5'	2,0'	48	92
5. Wag RN=153,0	2,5'	1,5'	58	138
6. Schr RN=154,0	5,5'	4,8'	20	25

Im TEG ließen sich keine pathologischen Befunde nachweisen bis auf einen verlängerten k₁-Wert und einen Fall schnell einsetzender Fibrinolyse.

In 2 Fällen war m_a und damit m_ε grenzwertig im Sinne einer Hyperfibrinogenämie.

2. Untersuchungen bei 5 Fällen von chronischer Glomerulonephritis.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 28

Die Thrombinbildung war in einem Fall mäßig, in 2 Fällen stark vermindert - davon zeigte einer Blutungen. Der ZoB und die Recalcifizierungszeit war in 2 Fällen grenzwertig, aber noch im Bereich der normalen Streubreite. Die Thrombozytenzahl war in einem Falle vermindert, die Thrombinzeit in einem Falle grenzwertig, die Quickwerte fanden sich normal, während der Hämatokrit in drei Fällen als grob vermindert angesehen werden mußte.

Ein Zusammenhang zwischen Reststickstoffmenge und Thrombinbildung fand sich auch hier nicht, dagegen liesse sich eine Parallele zwischen Thrombinbildung und Thrombozytenzahl ziehen, was wir aber bei der geringen Zahl von Fällen nicht überbewerten wollten.

TEG-Ergebnisse:

Name	r	k ₁	m _a	m _ε
1. Haf RN=150	3,5'	2'	54	117
			auf 31 nach 2 Stunden	
2. Neu RN=200	2,0'	2'	59	144

R und k₁ waren im Bereich der Norm, m_a und m_ε mehr oder minder in Richtung Hyperfibrinogenämie verschoben. Außerdem zeigte Fall 1 eine beachtliche Fibrinolyse.

Ergebnisse bei chronischer Glomerulonephritis

Name	schnellste Thrombiubildung		R	Thrombo- zyten- zahl	Thrombin- zeit	auick- wert %	hämato- krit %
	E/ml	ZoB					
1. Krei RN= 84	4,80	6'	3'27"	156 400	14,5"	100	20
2. Haf RN=150 Bl	7,29	3'	4'35"	106 800	13,0"	100	14
3. Jet RN=152	29,64	9'	2'35"	135 600	13,0"	80	48
4. Gie RN=175	47,52	9'	4'43"	162 000	12,0"	100	12
5. Neu RN=200	46,17	6'	2'21"	285 600	10,0"	100	14

3. Untersuchungen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 30

Bei normaler Thrombozytenzahl, normalem Quickwert, Hämatokrit und normaler Thrombinzeit fanden wir eine verminderte Thrombinbildung, wobei R und ZoB im Bereich der Norm lagen.

4. Untersuchungen bei 2 Fällen mit Kimmelstiel-Wilson.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 30 .

Die Thrombinbildung war in einem Falle erheblich vermindert, im anderen an der untersten Grenze der Norm. Die Thrombozytenzahl war in letzterem Falle stark gesenkt, im ersteren grenzwertig. Die anderen Werte waren normal.

Ergebnisse im TEG:

Name	r	k ₁	m _a	m _g
1. Schl RN= 52,8	2,5'	2,5'	64	178
2. Kre RN= 61,2	4,5	2,5	56	127

r und k₁ waren in beiden Fällen etwas verkürzt, m_a verbreitert, was wieder auf eine Hyperfibrinogenämie hindeutet. Dabei war die Thrombelastizität in Fall 2 kleiner als in Fall 1, was auf die geringe Thrombozytenzahl zurückzuführen war.

Ergebnisse bei akuter Glomerulonephritis

Name	E/ml	schnellste Thrombinbildung ZoB	R	Thrombo- zyten- zahl	Thrombin- zeit	Quick- wert %	Hämato- krit %
Sta RN=150	18,00	6'	1'40"	165 600	14,0"	100	40

Ergebnisse bei Kimmelstiel-Wilson-Patienten

Name	E/ml	schnellste Thrombinbildung ZoB	R	Thrombo- zyten- zahl	Thrombin- zeit	Quick- wert %	Hämato- krit %
1. Schl RN=52,8	10,80	6'	3'13"	139 200	14,5"	100	40
2. Kre RN=61,2 Bl	35,19	9'	1'32"	68 400	13,0"	100	31

5. Untersuchungen in 3 Fällen mit Nephrotischer
Schrumpfniere.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 32

Die Thrombinbildung war in allen drei Fällen vermindert, wobei sich keine Parallele zum RN oder zur Thrombozytenzahl ziehen ließ. Zweimal traten Blutungen auf. Die Thrombinzeit war in einem Fall vermindert, ebenso der Hämatokrit.

TEG-Ergebnisse:

Name	r	k ₁	m _a	m _u
1. Kro RN=25,0	3'	8,0'	37	59
2. Schn RN=72,5	3'	1,5'	56	127

r war etwas verkürzt, k₁ einmal verkürzt und einmal an der oberen Grenze der Norm, m_a und m_u einmal im Sinne einer Hyperfibrinogenämie verändert.

6. Untersuchungen bei 3 Fällen mit Cystennieren.

LC = Lebercysten

Ergebnisse siehe Tabelle S. 32.

Die Thrombinbildung war in zwei Fällen vermindert und in einem normal. ZoB war in einem Fall verlängert. Die Thrombozytenzahl zeigte sich stets normal, ebenso die Thrombinzeit und der Quickwert. Der Hämatokrit war einmal leicht und einmal erheblich erniedrigt. Makroskopische Blutungen traten nicht auf.

Ergebnisse bei pyelonephrotischer Schrumpfniere.

Name	thrombinbildung E/ml	schnellste ZOB	R	thrombo- zyten- zahl	thrombin- zeit	Quick- wert %	Hämato- krit %
1. Kro RN=25,0	18,00	15'	-	153 600	19,0"	100	50
2. Schn RN=72,5	1,98	3'	2'43"	345 600	14,0"	100	34
3. Wol RN=96,0	31,92	9'	3'05"	168 000	14,5"	100	24

Ergebnisse bei Cysteniere.

Name	thrombinbildung E/ml	schnellste ZOB	R	thrombo- zyten- zahl	thrombin- zeit	Quick- wert %	Hämato- krit %
1. Ulm RN=112 IC	20,70	3'	1'24"	182 400	15,0"	90	51
2. Bar RN=145 IC	32,40	12'	-	195 600	15,7"	100	10
3. Atz RN=257	39,06	6'	4'17"	162 000	14,7"	100	38

TEG-Ergebnisse:

Name	r	k ₁	m _a	m _t
1. Ulm RN=112	10'	8,5'	36	56
2. Bar RN=145	4'	4,0'	48	92

Bis auf einen verlängerten r-Wert lagen alle Werte innerhalb der Norm.

7. Untersuchungen in einem Fall mit Periarteriitis nodosa und erhöhten RN.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 34

TEG-Ergebnis:

Name	r	k ₁	m _a	m _t
Bra RN=153	3'	2,5'	46	85

Außer der verminderten Thrombinbildung und dem niedrigen Hämatokrit waren alle Werte normal.

8. Untersuchungen in einem Fall mit sekundärer Amyloidniere bei Mucoviscidose.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 34

Auch hier fand sich eine Thrombinbildungsverminderung, die Plättchenzahl war erhöht.

Ergebnisse bei Periarthritis nodosa und entzündeten HN.

Name	schnellste Thrombinbildung		R	Thrombo- zyten- zahl		Thrombin- zeit		Stück- zahl		Stück- zahl	
	g/ml	ZOB									
Bra RF=15,0 Bl	22,80	9'	4'40"	158 600		100		24			

Ergebnisse bei sekundärer Amyloidniere

Name	schnellste Thrombinbildung		R	Thrombo- zyten- zahl		Thrombin- zeit		Stück- zahl		Stück- zahl	
	g/ml	ZOB									
Gün RF= 56,8	21,12	3'	5'02"	447 600		15,0"		100		34	

2. Untersuchungen in einem Fall von Morbus Waldenström.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 37

TEG-Ergebnis:

Name	r	k ₁	m _a	m _g
Man RN=60	3,5'	7,5'	38	61

Es fanden sich außer einem vermindertem Hämatokrit und einer verminderten Thrombinbildung keine pathologischen werte, die Thrombinzeit ist grenzwertig.

10. Untersuchungen in 4 Fällen mit akutem Nierenversagen.

Ergebnisse und Art des Nierenversagens siehe Tab.S. 36

Fall 1 zeigte durchwegs normale Werte. In den anderen 3 Fällen fanden wir neben einer verminderten Thrombinbildung eine verminderte Thrombozytenzahl, zweimal grenzwertige ZoB und R, zweimal eine verminderte Thrombinzeit und Quickwert und einen niedrigen Hämatokrit-Wert.

11. Untersuchungen bei 2 Fällen mit plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten Reststickstoff.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 37

Beide Patienten zeigten völlig normale Werte. Lediglich eine erhöhte Thrombozytenzahl in Fall 2 war auffallend.

Ergebnisse bei akutem Nierenversagen

Name	E/ml	schellste Thrombinbildung ZoB	R	Parombo- zyten- zahl	inrebin- zeit	ick- wert %	amato- krit %
1; Sae RN= 61 Zustand nach Hepatitis und allg. sepsis Diabetes m.	35,28	3'	1'21"	364 000	13,0"	100	44
2; Rap RN=100 Seifen- abort	15,84	6'	5'35"	78 000	21,1"	53	34
3; Scha RN=100 akutes Nie- renversagen nach Appendek- tomie	26,04	9'	3'32"	106 800	14,5"	100	38
4; Tor RN=145 Bl Ulcus hep.	7,47	9'	5'18"	146 400	15,2"	50	17

Ergebnisse bei Iorbus Waldenström.

Name	Thrombinbildung E/ml	schnellste ZoB	R	Thrombo- zyten- zahl	Thrombin- zeit	Quick- wert %	Hemato- krit %
Man RN=60	23,43	6'	-	213 600	17,0"	85	29

Ergebnisse bei plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten RN.

Name	Thrombinbildung E/ml	schnellste ZoB	R	Thrombo- zyten- zahl	Thrombin- zeit	Quick- wert %	Hemato- krit %
1. Hoc	41,60	6'	4'51"	358 800	15,2"	83	40
2. Seif	45,54	3'	2'04"	487 200	15,0"	100	34

III. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyp-
tan in verschiedener Konzentration.

1. Bei 9 Normalpersonen.

Zum Vergleich geben wir die ohne Tachostyp-
tanzusatz gebildeten Thrombineinheiten pro ml an.

- a) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyp-
tan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 39

Wir bekamen 7 mal eine erhöhte Thrombinbildung, einmal
blieb sie unverändert. Einmal wurde sie etwas geringer.
In 3 Fällen wurde die obere Grenze der Norm überschrit-
ten. Der ZoB war 5 mal vorverlegt, 4 mal gleich, die Re-
calcifizierungszeit war in jedem Falle beschleunigt.
Im Durchschnitt wurden 23,68 Thrombin E/ml mehr gebil-
det, der ZoB war um 2,3' vorverlegt und R um rund 1'
verkürzt.

(Siehe auch Abb.10).

- b) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000 ml Tachostyp-
tan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 40

Auch bei der geringeren Zugabe des Faktor-3-Ersatzes zeig-
te sich eine Erhöhung der Thrombinbildung (1 Wert lag ü-
ber der oberen Normgrenze) und eine Verkürzung des ge-
samten Gerinnungsablaufes.

Es wurden im Durchschnitt 14,93 E/ml (also 8,75 E/ml
Thrombin weniger als bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyp-
tan) mehr gebildet, während der ZoB um 3' und R um 41,9*
beschleunigt waren. (Siehe Abb.11).

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Fischostypen
zu 1 ml Plasma bei Normalpersonen.

Name	schnellste		Thrombinbildung o.T.		schnellste		Thrombinbildung m.T.	
	E/ml	ZOB	R		E/ml	ZOB	R	
1. Bla	34,80	5'	4'42"		50,46	3'	1'32"	
2. Sil	38,43	5'	2'26"		53,07	3'	2'36"	
3. Wir	44,64	6'	1'44"		55,28	3'	1'54"	
4. Kra	36,00	9'	5'00"		53,00	3'	2'49"	
5. Kreu	42,75	5'	3'27"		42,75	6'	2'01"	
6. Bec	46,80	6'	2'52"		42,20	3'	2'34"	
7. Hil	52,08	3'	3'56"		52,08	3'	3'18"	
8. Gro	66,15	6'	2'29"		120,96	3'	1'31"	
9. Hor	80,37	5'	3'05"		140,32	3'	3'09"	

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000ml Tachostyptan
zu 1 ml Plasma bei Normalpersonen.

Name	schnellste Thrombinbildung ohne Tachostyptan			schnellste Thrombinbildung mit Tachostyptan		
	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R
1.Dr	36,60	6'	4'08"	53,07	3'	2'46"
2.Bre	42,48	6'	2'57"	51,33	3'	2'06"
3.Mark	36,66	6'	3'27"	33,84	3'	2'55"
4.Wil	46,27	6'	4'09"	58,14	3'	3'20"
5.sig	64,26	3'	2'16"	104,65	3'	2'22"

2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

- a) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyp-tan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 42

Bei den 7 Patienten mit herabgesetzter Thrombinbildung wurde diese in allen Fällen verbessert, sodaß, bis auf einen Fall, Normalwerte erreicht werden konnten, in 3 Fällen die obere Grenze der Norm sogar überschritten wurde.

Die Verbesserung betrug im Durchschnitt etwa 63,7 E/ml, das sind 40 E/ml mehr als bei den entsprechenden Normalpersonen. Der ZoB und die Recalcifizierungszeit wurden ebenfalls verkürzt. (Siehe Abb.12).

- b) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000 ml Tachostyp-tan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 43

Bei den 10 Fällen mit verminderter Thrombinbildung fanden wir nach 1/1000 ml Tachostyptanzugabe wiederum eine Verbesserung.

Es wurden im Durchschnitt 34,32 E/ml Thrombin mehr gebildet, also rund 30 E/ml weniger als bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan.

Die Norm wurde wieder, bis auf einen Fall erreicht, aber nicht überschritten. ZoB waren verkürzt.

(Siehe Abb.13)

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan
zu 1 ml Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Name	schnellste Thrombinbildung ohne Tachostyptan			schnellste Thrombinbildung mit Tachostyptan		
	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R
1. Wag RN=153,0 chronische Iyelonephritis	7,47	9'	-	92,13	sof.	-
2. Die RN=122,4 chronische Iyelonephritis	27,12	15'	-	56,58	sof.	-
3. Age RN=70,8 chronische Iyelonephritis	3,96	6'	3'00"	25,08	6'	2'56"
4. Schn RN=72,5 Schrumpf- niere	1,98	3'	2'43"	99,00	sof.	1'14"
5. Bar RN=145,0 Cysten- niere	37,40	12'	-	55,40	3'	3'20"
6. Bra RN=153,0 Feriarteritis	22,80	9'	4'40"	125,40	3'	3'25"
7. Man RN=80,0 Morbus Waldenström	23,43	6'	-	106,50	3'	1'49"

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000 ml Thrombostypen
zu 1 ml Plasma bei Patienten mit Nierensuffizienz.

Name	schnellste Thrombinbildung ohne Thrombostypen			schnellste Thrombinbildung mit Thrombostypen		
	E/ml	ZOB	R	E/ml	ZOB	R
1. Esp N= 70,5 chronische Iyelonophritis	20,28	6'	2'00"	65,52	sof.	2'11"
2. Lin N= 79,0 chronische Iyelonophritis	18,22	6'	4'09"	46,52	sof.	1'28"
3. Fri N= 100,0 chronische Iyelonophritis	15,24	6'	4'14"	43,32	sof.	2'08"
4. Schr N= 154,0 chronische Iyelonophritis	2,79	1'	6'47"	50,22	3'	3'33"
5. Tr N= 245,0 cysten- niere	9,00	9'	3'24"	20,95	6'	2'43"
6. Elm N= 112,0 cysten- niere	20,70	3'	1'21"	57,96	sof.	1'11"
7. Bra N= 153,0 terarteritis rolosa	22,30	9'	4'40"	45,60	3'	2'43"
8. Sol N= 52,0 stiel- wilson	10,80	6'	3'13"	39,60	3'	2'48"
9. Scha N= 100,0 akutes Hierenversagen	26,04	9'	3'32"	63,24	sof.	2'44"
10. Rep N= 100,0 Leifen- abort	15,84	6'	3'35"	67,32	sof.	3'15"

IV. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan.

Wir untersuchten 3 Personen:

eine Normalperson, einen Patienten mit Thrombopenie und einen mit Thrombozythämie. (Siehe Abb. 14).

Ergebnisse siehe Tabelle S. 45

Bei den Fällen mit einer Thrombopenie bzw. Thrombocytose fanden wir im Leerwert pathologische Werte.

Nach der Injektion stieg die Thrombinbildung sofort zu einem Maximum an, sodaß Normalwerte, bzw. ein Wert über der Norm, erreicht wurden, um dann wieder abzufallen. Dabei war nach 2 Stunden bei der Normalperson noch eine überhöhte Thrombinbildung, bei den pathologischen Fällen eine normale und eine pathologische Thrombinbildung nachzuweisen. Der Ausgangswert wurde im Falle 2 und 3 nach 4 Stunden, im Fall 1 nach 6 Stunden wieder erreicht.

V. Prüfung der Vorphase mittels des Thromboplastingenerationstests und der Faktor-V-Bestimmung.

Zusätzlich wurde die Thrombozytenzahl, die Prothrombinbildung nach RIEBEN-SCHULTZE, der Quickwert und die Thrombinzeit bestimmt und die subaquale Blutungszeit samt der Kapillarfragilität untersucht. Zum Vergleich wird auch die Thrombinbildung angegeben.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 46 - 48

Der besseren Übersicht wegen nehmen wir die Thrombozytenzahl, den Quickwert und die Thrombinzeit nicht in die Tabelle auf, da sie sich in den normalen Grenzen bewegten.

Rieb. = Rieben-Schultze-Wert

Blu-Z = Blutungszeit

RL = Rumpel-Leede

RR = Blutdruck

Thrombinbildung nach Injektion von Thachostypton.

	1. Sec		2. Prim		3. Ter	
	Thrombozytenzahl: 220 800	R	E/ml	Thrombozytenzahl: 7 200	R	Thrombozytenzahl: 469 000
	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R
Leerwert	37,80	12'	4'53"	1,95	9'	7'55"
10 Min. post inj.	176,40	6'	2'26"	48,75	9'	4'22"
2 Stunden post inj.	108,00	9'	3'03"	3,90	9'	6'05"
4 Stunden post inj.	41,40	12'	4'08"	1,95	9'	6'20"
6 Stunden post inj.	37,80	9'	4'25"	-	-	-

Früfung der Vorphase bei Patienten mit Hämoglobinurie.

Name	schnellste Hämoglobinbildung g/ml	Werb %	Blut-Test	Fakt-V %	Blut-Z	RL
1. Min RN=67,0 RR=250/135 chron. Pyelonephritis	10,50	40	normal: 11,0" Serum : 11,0" Plasma: 12,2" PAA : 30,0"	-	-	-
2. Hes RN= 95,0 RR=110/80 chron. Pyelonephritis	29,64	50	normal: 11,0" Serum : 10,5" Plasma: 13,5" PAA : 45,0"	-	-	-
3. Schr RN=154,0 RR=160/105 chron. Pyelonephritis	5,50	62	normal: 11,0" Serum : 12,5" Plasma: 62,0" PAA : 2,0"	100	4'47"	Ø
4. Kus RN=167,0 RR=110/85 chron. Pyelonephritis	20,70	40	normal: 11,0" Serum : 9,0" Plasma: 11,0" PAA : 11,0"	-	5'27"	-
5. Schn RN= 72,5 RR=190/130 pyelonephrotische Schrumpfniere	1,30	100	normal: 15,0" Serum : 16,5" Plasma: 17,5" PAA : 13,5"	-	5'00"	Ø

Name	schnellste Reaktionzeit s/ol	Alb %	di. geraden %	alkalisch %	alkalisch %
Ö.öl RM=91,C AR=200/140 pyelonephr. Schrumpfniere	5,52	25	normal: 11,0" serum: 17,0" alk. ma: 24,0" FTA: 28,0"	-	über 15'
7.öl RM=84,C AR=140/90 chronische Glomerulo- nephritis	7,20	35	normal: 12,0" serum: 17,0" alk. ma: 17,0" FTA: 15,0"	-	über 15' Ø
8.öl RM=97,0 AR=170/120 chronische Glomerulo- nephritis	4,43	70	normal: 12,0" serum: 13,0" alk. ma: 17,0" FTA: 15,0"	-	über 15' Ø
9.öl RM=150,C AR=190/140 chronische Glomerulo- nephritis	4,80	50	normal: 11,0" serum: 14,0" alk. ma: 13,0" FTA: 14,0"	100	7'47" 15
10.öl RM=50,8 AR=110/70 sek. amyloidiäre	25,70	70	normal: 11,0" serum: 12,0" alk. ma: 12,5" FTA: 11,0"	-	über 15' Ø

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	Krieb %	Biggs-Test	Fakt-V %	Blu-Z RL
11. Ulm RN=112,0 RR= - Cysteinniere	20,70	100	normal: 15,5" Serum: 15,7" Plasma: 4,0" FTA: 14,0"	-	-
12. Bra RN= 96,0 RR=220/150 Periarteriitis nodosa	30,96	75	normal: 16,0" Serum: 16,3" Plasma: 16,0" FTA: 16,0"	-	4'30" 18
13. Kre RN= 76,5 RR=200/130 N. Kimmelstiel- Wilson	35,19	100	normal: 15,6" Serum: 15,2" Plasma: 12,5" FTA: 14,0"	100	-
14. Sae RN= 61,0 RR=185/95 akutes Nierenversagen	35,28	80	normal: 15,6" Serum: 15,5" Plasma: 13,0" FTA: 13,5"	100	2'00" -
15. Tor RN=145,0 RR= - akutes Nierenversagen	7,47	78	normal: 13,0" Serum: 34,6" Plasma: 12,0" FTA: 19,0"	100	- grösser 22

Wir fanden in 13 Fällen mit verminderter Thrombinbildung 5 mal pathologische Biggs-Test-Ergebnisse. Davon war 3 mal bei chronischer Pyelonephritis eine Veränderung sowohl im Plasma-Biggs-Test als auch im PTA-Biggs-Test-Ansatz aufgezeichnet, einmal bei akutem Nierenversagen eine Veränderung im Serum-Biggs-Test und PTA-Biggs-Test. Bei pyelonephrotischer Schrumpfniere fiel der Biggs-Test einmal im gesamten pathologisch aus.

Der Faktor-V betrug in 5 untersuchten Fällen stets 100%, wobei einmal eine starke Verlängerung im Plasma-Biggs-Test vorlag.

Die Prothrombinbildung nach RIEBLN-SCHULTZE ergab 6 mal eine Verminderung des Prothrombinsiegels.

Die in 10 Fällen untersuchte subaquale Blutungszeit war 3 mal verlängert (pyelonephrotische Schrumpfniere und chronische Glomerulonephritis).

Die Prüfung der Kapillarfragilität ergab in einem von acht Fällen ein pathologisches Ergebnis mit über 22 Petechien.

VI. Untersuchung der Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen.

1. Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl durch Verdünnung mit thrombozytenfreiem Citratplasma bei 3 Normalpersonen.

(siehe Abb. 15).

Die angegebene Thrombozytenzahl bezieht sich jeweils auf 1 cmm Plasma.

a) Mur

Thrombozyten- zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
588 000	47,25	9'	4'39"
558 600	39,69	6'	4'20"
529 200	35,91	9'	4'20"
470 400	32,23	9'	4'51"
297 500	26,46	9'	4'16"
147 000	24,57	9'	5'40"
29 325	22,68	6'	5'00"
9 775	22,68	6'	4'20"
4 887	5,60	6'	4'20"
0	1,89	9'	5'00"

b) Mag

Thrombozyten- zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
403 200	44,16	6'	3'57"
383 040	38,40	3'	2'48"
362 800	36,48	3'	3'58"
322 560	34,56	3'	3'51"
201 600	32,64	3'	3'48"
100 800	23,04	3'	4'21"
50 400	23,04	3'	5'41"
25 200	21,12	6'	4'34"
12 600	9,60	6'	4'13"
6 300	5,76	6'	5'57"
3 150	5,76	3'	4'10"
1 575	3,84	3'	4'56"
0	1,92	6'	5'25"

c) Bec

Thrombozyten- zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
418 800	39,60	6'	2'54"
397 860	41,40	3'	3'17"
335 040	32,40	3'	3'13"
209 400	32,40	3'	3'00"
104 700	28,80	3'	3'52"
52 350	25,20	3'	4'11"
26 175	15,60	3'	4'42"
13 088	12,60	3'	2'53"
6 544	7,20	3'	4'42"
3 272	5,40	3'	4'42"
1 636	3,60	3'	3'13"
0	1,80	6'	4'52"

Wir beobachteten bei allen 3 Fällen einen zunächst gleichmäßigen Abfall der Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl. Dann kam ein Punkt, wo die Thrombinbildung sprunghaft schlechter wurde.

Bei Fall A) lag er bei 9 775 - 4 887 Thrombozyten/cmm Plasma, bei B) zwischen 25 200 - 12 600 Thrombozyten pro cmm Plasma und bei C) um 26 175 - 13 088 Thrombozyten/cmm Plasma.

Der ZoB und die Recalcifizierungszeit schwankten stark, werden aber im Endeffekt doch hinausgeschoben bzw. verlängert.

2. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit einer Thrombopenie.

(Siehe Abb.16).

Die Thrombinzeit und der Quickwert waren in allen Fällen normal. Die Thrombozytenzahl bezieht sich auf 1 cmm Citratblut.

Name	Thrombozyten- zahl	schnellste Thrombinbildung		
		E/ml	ZoB	R
1.Lin	7 200	1,89	12'	-
2.Bab	7 200	4,68	12'	4'31"
3.Schn	10 800	26,91	6'	3'04"
4.Lin	13 200	27,52	6'	3'27"
5.Rei	92 400	29,48	6'	-
6.Auf	94 800	15,75	9'	3'22"
7.Thr	112 500	1,80	sof.	9'00"
8.Lor	129 600	28,50	12'	-
9.Glu	142 000	29,76	6'	2'40"
10.Auf	164 400	38,25	6'	2'00"

Im Gegensatz zu den bei Normalpersonen erhaltenen Werten ließ sich bei Thrombopenien kein kontinuierlicher Anstieg in der Thrombinbildung bei höherer Konzentration der Thrombozyten nachweisen.

3. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit einer Thrombocythämie.

(Siehe Abb.17).

Thrombinzeit und Quickwert waren normal; in Fall 1 und 2 betrug der Quickwert 56%.

Die Thrombozytenzahl ist pro cmm Citratblut angegeben.

Name	Thrombozyten- zahl	schnellste Thrombinbildung		
		E/ml	ZoB	R
1.Kles	2 000 000	59,22	6'	-
2.Kles	1 224 000	31,50	3'	3'11"
3.Mar	1 104 000	55,89	6'	1'35"
4.Ras	852 000	24,78	3'	3'50"
5.Ras	624 000	33,06	3'	2'48"

Zweimal war die Thrombinbildung pathologisch (einmal bei normalem Quickwert.).

VII. Umsetzungsversuche.

1. Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma.

Thrombozytenzahl/ml Lösung: 105 600

Pat.= Patient

Norm= Normal

Ergebnisse: siehe Tabelle S. 54

Wir fanden, daß Pat-Thrombozyten in Norm-Plasma gebracht, nach 1 Stunde zwar eine normale Thrombinbildung bewirkten, die jedoch nicht der der Normal-Thrombozyten entsprach. Dies war jedoch nach 24 Stunden der Fall.

Die Normal-Thrombozyten bewirkten in Patientenplasma wohl auch eine normale Thrombinbildung, die jedoch nicht diejenige im Normal-Plasma erreichte. Zwischen 1-Stundenwert und 24-Stundenwert bestand kein Unterschied im Sinne einer weiteren Verschlechterung der Thrombinbildung.

2. Umsetzung von Patiententhrombozyten in Normalplasma, wobei die Thrombozyten 1-3 mal gewaschen wurden.

Thrombozytenzahl: 900 000/cmm Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S.55

Es zeigte sich ein deutlicher Thrombinbildungsanstieg schon bei einmaligem Waschen, der allerdings noch nicht den Normalwerten entsprach.

Nach mehrmaligem Waschen wurde die Norm erreicht.

Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma.

Patient: Haf
Normal-Person: Mur

Mischung	nach 1 Stunde E/ml ZOB	R	nach 24 Stunden E/ml ZOB	R
a) Pat-Thrombozyten in Pat-Plasma	4,80	3'02"	7,20	3' 5'05"
b) Norm-Thrombozyten in Norm-Plasma	54,81	1'54"	54,81	3'50"
c) Pat-Thrombozyten in Norm-Plasma	37,80	2'48"	54,81	2'23"
d) Norm-Thrombozyten in Pat-Plasma	40,80	3'39"	45,60	4'00"

Umsetzung von Patienten-Thrombozyten in Normalplasma, wobei die Thrombozyten 1 - 3 mal gewaschen wurden.

Thrombozytenzahl: 900 000/cmm Plasma

	E/ml	ZoB	R
Leerwert:			
Thrombinbildung des Patienten	10,80	6"	3'13"
1x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	21,96	sof.	2'16"
2x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	27,45	sof.	2'08"
3x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	3,15	sof.	1'57"

VIII. Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma
unter Einwirkung von Harnstoff in verschiedenen Kon-
zentrationen.

Zusätzlich wurden der Quickwert und die Thrombinzeit bestimmt.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 57

Es konnte keine hemmende Wirkung von Harnstoff beobachtet werden, weder in Bezug auf die Thrombinbildung, noch auf Quickwert und Thrombinzeit.

Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Thrombolyt.

Konzentration und Zeitdauer	Thrombin- zeit	Viskosität %	E, ml	schnellste Thrombinbildung R
<u>Leerwert:</u>				
Versuchsbeson	15,5"	100	40,23	3'23"
nach 1 Stunde	15,5"	100	40,23	3'34"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	4'17"
nach 48 Stunden	15,5"	100	42,11	3'50"
<u>50 mg%</u>				
nach 1 Stunde	15,0"	100	40,23	4'00"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	4'17"
<u>100 mg%</u>				
nach 1 Stunde	15,5"	100	42,11	4'43"
nach 24 Stunden	15,0"	100	42,23	3'21"
<u>200 mg%</u>				
nach 1 Stunde	15,0"	100	40,23	2'40"
nach 24 Stunden	15,0"	100	42,11	2'50"
<u>300 mg%</u>				
nach 1 Stunde	15,0"	100	42,11	2'50"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	2'50"
<u>500 mg%</u>				
nach 1 Stunde	15,0"	100	40,23	3'10"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,23	3'12"
nach 48 Stunden	15,5"	100	42,23	3'12"

III. Diskussion der Ergebnisse.

Wir fanden, entsprechend den Untersuchungen v.KAULLA's, bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine zum Teil stark verminderte Thrombinbildung in dem verwendeten Testsystem. Wir untersuchten 34 Patienten, von denen 25 pathologische Werte aufwiesen, also aus dem bei unseren Bedingungen gefundenen Normbereich von 34,80 - 92,56 E Thrombin/ml Vollblut herausfielen. Das sind etwa 80%.

Auffällig war, daß keinerlei Zusammenhänge zwischen der Ursache der Niereninsuffizienz und der Thrombinbildung zu finden waren, auch keine Parallele zwischen der Erhöhung der Reststickstoffsubstanzen und der Erniedrigung der Thrombinbildung. Dies beschreiben auch GROSS, NIETH und MAMMEN, doch geben sie an, daß bei akuten Anurien die Dauer der Erkrankung von einiger Bedeutung sei. Wie wir bereits bei der Darstellung der Methodik erwähnten, können mehrere Faktoren zu einer Thrombinbildungsstörung führen:

1. Die Thrombozytenzahl

Unsere Untersuchungen ergaben, daß in einigen Fällen (10 von 34) die Thrombozytenzahl erniedrigt war. Eine Thrombozytenverminderung wurde auch von VOLHARD; FAVRE-GILLY und DURAND sowie PETERMAN beschrieben. Dabei wird die kritische Zahl (REMDE) 30 000/cmm Blut angenommen; ab dieser Verminderung treten Blutungen auf.

Unsere Versuche an Normalpersonen, deren Thrombozytenzahl im Plasma wir durch Verdünnung fortlaufend herabsetzten, ergaben, daß die erste Verminderung (25-28 E/ml) in der Thrombinbildung bei einer Konzentration von 100 000 Thrombozyten pro cmm Plasma auftritt.

Bei Versuchen mit Patienten, die an einer Thrombopenie bzw. Thrombocythämie litten, lief die Thrombinbildung nicht parallel mit der Thrombozytenzahl, weil offensichtlich neben der verminderten bzw. erhöhten Thrombozytenzahl eine qualitative Schädigung der Thrombozyten vorliegen kann. Anders sind die Schwankungen in der Thrombinbildung nicht zu deuten.

Bei unseren Patienten mit Nierenversagen, deren Thrombozytenzahl vermindert war, lag diese nur in 4 Fällen in dem Bereich der "kritischen Zahl" (einmal 39 000, zweimal 68 000, einmal 78 000/cmm Blut), sonst handelte es sich um minimale Verminderungen. Dem entsprachen auch die normalen r-Werte im TEG.

Häufig fanden wir gerade bei Patienten mit normaler oder leicht erniedrigter Thrombozytenzahl sehr niedrige Thrombinbildungswerte, auch wurden Spontanblutungen bei relativ hohen Thrombozytenzahlen beobachtet. (Dies beschreiben auch CHENEY, BONNIN und O'GRADY). Die Thrombozytenzahl allein kann also nicht die Ursache der klinischen Blutungen sein.

2. Neben der Zahl der Thrombozyten ist deren Funktion, besonders die Thrombozytenfaktor-3-Abgabe, für die Thrombinbildung wichtig.

Diese kann herabgesetzt sein durch einen Inhibitor im Plasma, der die Abgabe des Plättchenfaktor-3 verhindert (bei sonst intakten Thrombozyten), oder die Plättchen werden durch eine oder mehrere Substanzen in ihrer Struktur geschädigt bzw. schon geschädigt aus dem Knochenmark entlassen. Als schädigende Substanzen könnte man die "RN-Substanzen" betrachten.

In diesem Fall wäre eine immer schlechtere Thrombinbil-

dung bei steigendem Rest-Stickstoff bzw. Harnstoff zu erwarten gewesen, was jedoch nicht bewiesen werden konnte.

Daneben zeigten normale Plättchen, die wir steigenden Harnstoffkonzentrationen aussetzten, keinerlei Veränderungen hinsichtlich Thrombinbildungspotenz, weder nach einer Stunde, noch nach 24 Stunden. Vielleicht ist die Minwirkungzeit noch zu kurz bemessen gewesen. Längere Minwirkungzeiten können nicht mehr überprüft werden, weil die Thrombozyten nach längerem Stehenlassen schwere Funktionsstörungen aufweisen (MURR).

Wir nehmen an, daß es sich wohl am ehesten um eine Abgabehemmung des Plättchenfaktor-3 durch einen Inhibitor im Plasma bei intakter Struktur handelt. (O'GRADY vertritt dieselbe Auffassung. HOROWITZ macht als Inhibitionsfaktor Guanidinobornsteinsäure verantwortlich.) Dafür sprechen die Versuche mit Tachostyptan und die Ergebnisse bei der Thrombozytenumsetzung. (CAHALANE, JOHNSON, MONTO und CALDWELL, sowie INCENAN, ÜNÜGÜR und ARAN kommen zu dem gleichen Ergebnis, nachdem sie häufige Störungen der Blut-thrombokinasbildung beobachteten).

Schon bei der Zugabe von geringen Mengen Tachostyptan, das, wie schon bemerkt, neben anderen Substanzen Phosphatidylserin und Phosphatidylaethanolamin enthält, stellten wir eine Besserung der Thrombinbildung fest. Wir fanden auch eine Beschleunigung und Erhöhung bei Normalpersonen, aber bei Nierenpatienten waren die Erfolge viel ekklatanter, wurde doch die pathologische Thrombinbildung nicht nur normalisiert, sondern zum Teil sogar über die obere Grenze der Norm gesteigert.

Da Tachostyptan nach Injektion nicht sofort abgebaut bzw. ausgeschieden zu werden scheint, ist eine Injektion als erste Maßnahme bei plötzlich auftretenden Blutungen

bei Nephropathien zu empfehlen. Dafür würden jedenfalls unsere Beobachtungen nach Injektion von Tachostyptan sprechen.

Die Umsetzungsversuche ergaben, daß sich Patienten-thrombozyten in normalem Plasma - nachdem sie durch Waschen von anhaftendem Plasma befreit wurden - erholten. Wie wir zeigen konnten, besserte sich die Thrombinbildung nach jeder Wäsche, auch der Zeitpunkt der optimalen Bildung wurde schneller erreicht. Es ließ sich jedoch nicht mehr bei mehr als einmaligem Waschen entscheiden, ob die Besserung aufgrund der gründlicheren Entfernung des an den Thrombozyten haftenden Plasmas oder aufgrund der größeren mechanischen Beanspruchung (und damit Freisetzung von Faktor-3 aus zerriebenen Plättchen) zustande kam.

Normale Thrombozyten in Patientenplasma wurden augenscheinlich gehemmt, was sich in niedrigeren Thrombineinheiten äußerte.

(Auch nach ALTSCHULLER hemmt urämisches Plasma die Abgabe von Faktor-3 oder die Wirkung normaler Plättchen.)

Da wir zu den Umsetzungsversuchen Patienten wählten, die außer der verminderten Thrombinbildung keine fassbaren weiteren Plasmagerinnungsstörungen zeigten, darf man annehmen, daß es sich wirklich um eine Abgabestörung des Plättchenfaktor-3 handelt.

3. In einigen Fällen ließ sich auch ein Mangel an Plasmafaktoren VIII, IX und X nachweisen. Der Faktor V scheint, unseren bisherigen Untersuchungen nach, nicht vermindert zu sein. Die Abnahme der Plasmafaktoren führt natürlich auch zu einer Verminderung der Thrombinbildung und bedingt eine erhöhte Blutungsneigung. O. EGERBERG fand aller-

dings eine Erhöhung des Faktor-VIII-Spiegels. O'GRADY führt den meist normalen Ausfall des Piggs-Tests darauf zurück, daß dabei statt der eigenen Thrombozyten der Patienten eine Thrombozytenuelle oder Normalthrombozyten benutzt werden, der Hemmstoff aber einen spezifischen Effekt auf die Plättchen ausübt.

4. Schließlich muß noch der Prothrombinspiegel beachtet werden. Der Quickwert war nur 3 mal bei 34 Fällen erniedrigt, dagegen zeigte sich bei dem empfindlicheren Test nach ALLEN-SMITHSEN doch bei 5 von 15 Fällen ein erniedrigter Spiegel.

Es handelt sich wahrscheinlich um eine Störung der Prothrombinbildung aufgrund einer verminderten Vit-K₁-Resorption bei urämischer Gastroenteritis.

Die Thrombinzeit war bei 5 von 34 Patienten etwas verlängert, dafür war aber bei 6 Patienten im Thrombelastogramm m_a verbreitert, was für eine Hyperfibrinogenämie spricht. Auch GROSS, NILTH und KALLIN beschreiben wohl einerseits die Ähnlichkeit mit Leberschäden, da sie bei 50% ihrer Untersuchungen einen verminderten Quickwert fanden, geben aber zu, daß diese Hypothese nicht zu stützen sei. Sie beobachteten nämlich, wie auch O.EGERBERG sowie MORIAN und MASURE eine Vermehrung des Fibrinogens bis auf das Doppelte der Norm und bekamen normale Ergebnisse bei Bromsulphthaleintesten.

Außer der Verbreiterung von m_a stellte sich im Thrombelastogramm zusätzlich in 2 Fällen eine schnelle Fibrinolyse ein.

Den oft beschriebenen Kapillardeфект (CHENEY, BONNIN) konnten wir nur in 1 bei 5 Fällen mittels des Verfah-

rens nach RUEDEL-LEUDE zeigen. Die subaquale Blutungszeit war von 10 Fällen 2 mal über 15 Minuten (normal bis 6 Minuten) erhöht.

Wir fanden also eine Vielzahl von Störungen teils geringen, teils erheblicheren Ausmaßes, was den Beobachtungen von RENDE und SCHÖN entspricht, die in der urämischen Blutungsbereitschaft ein Komplexgeschehen sehen. Diese Störungen müssen, wenn sie allein auftreten, zu keinen Blutungen Anlaß geben, können aber, gehäuft, nicht selten zu Blutungskomplikationen führen.

Nach unseren Untersuchungen liegt hauptsächlich eine Thrombozytenfunktionsstörung vor.

All diese Störungen können durch den Thrombinbildungstest erfaßt werden, der somit einen klinisch wertvollen Indikator der Blutungsgefährdung bei Nephropathien darstellt.

IV. Zusammenfassung.

Wir untersuchten die Thrombinbildung bei 34 Patienten mit Niereninsuffizienz. 80% zeigten eine verminderte Thrombinbildung, unabhängig der Art ihrer Erkrankung, ebenso unabhängig der Höhe des Rest-Stickstoffes.

Es empfiehlt sich daher, bei jeder Azotämie - Urämie einen Thrombinbildungstest durchzuführen, damit eine eventuell bestehende Blutungsneigung schon vor auftretenden Blutungen erkannt und behandelt werden kann.

Da es sich, neben verschiedensten "kleineren" Coagulopathien hauptsächlich um eine Abgabehemmung des "Plättchenfaktor-3" handelt, halten wir bei plötzlich auftretenden Blutungen als erste Maßnahme eine Injektion von Tachostyp-tan für sinnvoll.

V. Literatur.

1. Altschuler G., Marcus A.J., Ullmann H.L.:
"Platelets and Platelet Phosphatides in Uremia"
Blood Vol 16, No 4 Oct. 1960
2. Cahalane S.F., Johnson S.A., Monto R.W. and Caldwell M.C.:
"Acquired thrombocytopathy observations on the coagulation defect in uremia."
Amer. J. clin. Path. 30 (1958)
3. Cheney L., Bonnin J.A.:
"Hemorrhage, Platelet Dysfunction and other Coagulation Defects in Uremia."
British Journal of Haematology Vol VIII No. 3 Juli 62
Bladwell Scientific Publications Oxford
4. E. Deutsch, Fischer E.:
"Die Verwendung eines stabilen Phospholipidpräparates als Thrombozytensatz bei Gerinnungsanalysen"
Arzneimittel Forschung (Drug Res.) 13, 439-445 (1963)
Editio Cantor/Aulendorf i. Württ.
5. Egeberg O.:
"Blood Coagulation in Renal Failure"
Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation 1962 Vol. 14, No 2
6. Favre-Gilly und Durand
zitiert nach Gross, Nieth und Kammern.
7. Fishberg, A.M.:
"Hypertension and Nephritis"
Philadelphia 1955.

8. Gross R., Nieth H., Mammen W.:
"Blutungsbereitschaft und Gerinnungsstörungen bei
Urämie"
Klin. Wochenschrift 36. Jhrg. 3. Heft 1. Febr. 1958
S. 107-112
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (J. F. Berg-
mann München).
9. Horowitz H. J.
Artikel in der Medical Tribune Juni 1967 Nr. 25 S. 2
10. Inceman S., Ünügür A. und Aran M.:
"Bleeding tendency in uremia. Thrombocytopathia
uraemica."
New Istanbul Contr. clin. Sci. 5 (1962) 43
11. Jürgens:
"Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalysen"
12. v. Kaulla K.:
"Functional Clotting Studies in Men"
Twelfth annual Symposium on Blood.
13. Kuhlbaeck B.:
zitiert nach Gross, Nieth und Mammen.
14. Lewis, J. H., Zucker M. D. and J. H. Ferguson:
"Bleeding tendency in uremia."
Blood 11 (1956) 1059
15. Marx R.:
"Leitsymptom Hautblutungen"
Münchener Medizin. Wochenschrift 102. Jhrg. 1960 No 33
S. 15 37-1541

16. Marx R.:
Mündliche Mitteilungen
17. Mervill G.P.:
"The treatment of renal failure."
New York und London 1955
18. Morian M. et Masure R.:
"Les troubles de l'hémostase et de la coagulation sanguine au cours de l'urémie. Rôle d'un anticoagulant héparinoïde."
J,Urol.Néphrol. 68 (1962) 163
19. Murr H.:
"Studien zur Plättchenadhäsion und Plättchenausbreitung unter besonderer Berücksichtigung von Nephropathien."
Dissertation München 1967.
20. O'Grady I.A.:
"Bleeding Tendency in uremia."
P. 1727-30 J.Am.M.Ass. 169/15 11Apr 59
21. Peterman M.G.:
zitiert nach Gross, Nieth und Mammen.
22. Rath Ch., Mailliard J.A., Schreiner D. und Bitondi:
"Bleeding tendency in uremia"
New England J.Med. 257, 808-811 (1957)
23. Remde W.:
"Thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen"
Medizinische Nr. 38:1749-1752 (1959)
24. Remde W. und Schön G.:
"Ursachen der Blutungsbereitschaft bei Urämie"
Folia Haematologica 85.Band, Heft 1 S.81-99 1966

25. Schreiner a Maher "Uremia"

26. Strauss, U.B. and Reisz, L.G.:

"Clinical management of renal failure"

Springfield 1956

27. Volhard, F.:

Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 6

Berlin 1931

26. Zach, R.:

"Das Thrombozytenmetamorphogramm bei thrombozytopathischem Blut unter besonderer Berücksichtigung der Thrombopenie bei konserviertem Formalblut"

Dissertation München 1960.

ANHANG
mit Abbildungen.

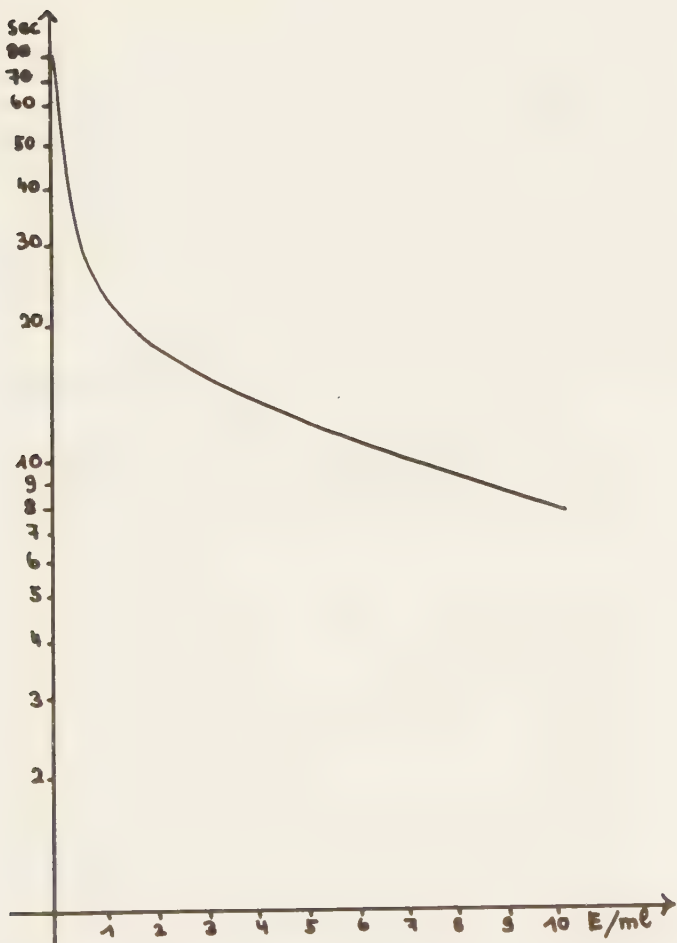


Abb. 1: Standardkurve zum Thrombinbildungstest.
Aufgetragen wurde der Mittelwert der verschiedenen
Thrombinkonzentrationen in E/ml entsprechenden Ge-
rinnungszeiten in Sekunden.

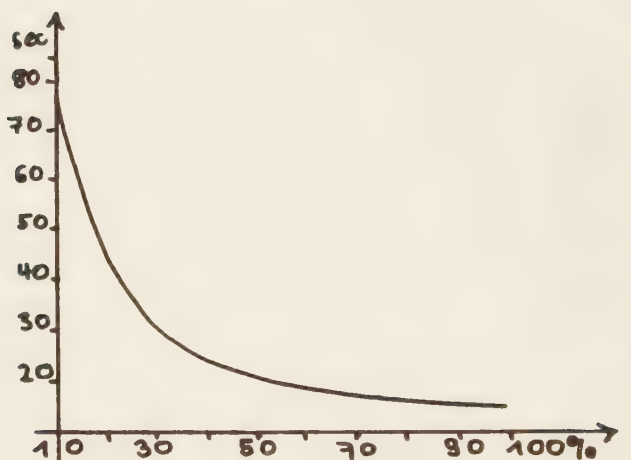


Abb. 2: Bezugskurve zur Thromboplastinzeit.
 Aus der Kurve ist der Prothrombinspiegel in % zu entnehmen, der der verstrichenen Zeit in sec bis zum Gerinnungseintritt entspricht.

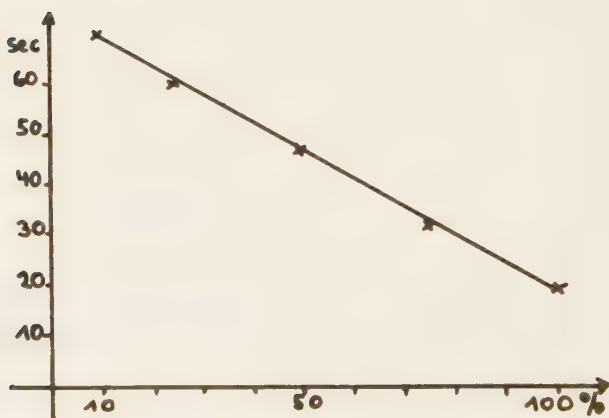


Abb. 3: Eichkurve zur Prothrombinbestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE.
 Aufgetragen wurden die verschiedenen Prothrombin-konzentrationen in % entsprechenden Gerinnungszeiten.

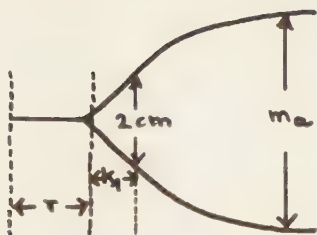


Abb.4: TEG-Unterteilung
nach ICH 10 NT.

r = Reaktionszeit (2 mm = 1 Min)

k_1 = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zur Kurvenschenkelverbreiterung auf 20 mm

m_a = maximalste Verbreiterung der Kurvenschenkel in mm

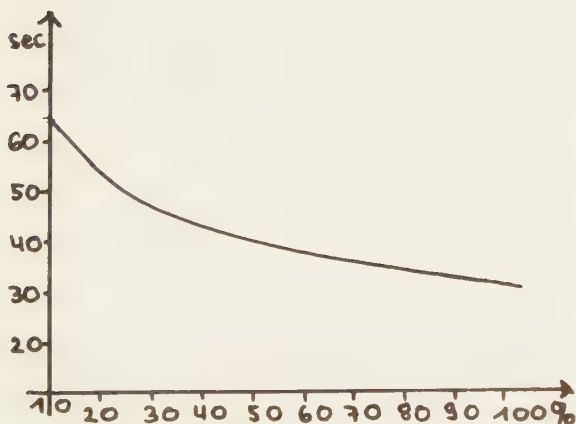


Abb.5: Bezugskurve zur Faktor-V-Bestimmung

Die verschiedenen Zeiten bis zum Gerinnungseintritt entsprechenden Faktor-V-Konzentrationen in „ μ “ sind zu entnehmen.

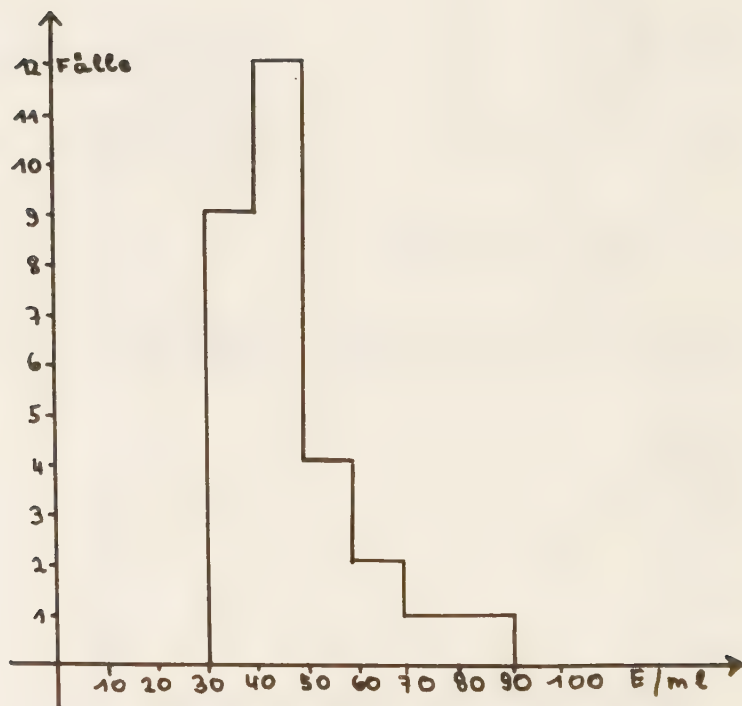


Abb. 6: Thrombin E/ml Vollblut bei Normalpersonen unter
den gewählten Testbedingungen.

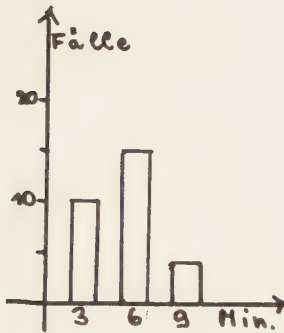


Abb.7: Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung bei Normalpersonen unter den gewählten Testbedingungen.

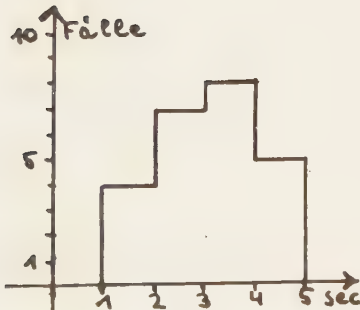


Abb.8: Recalzifizierungszeit bei Normalpersonen unter den gewählten Testbedingungen.

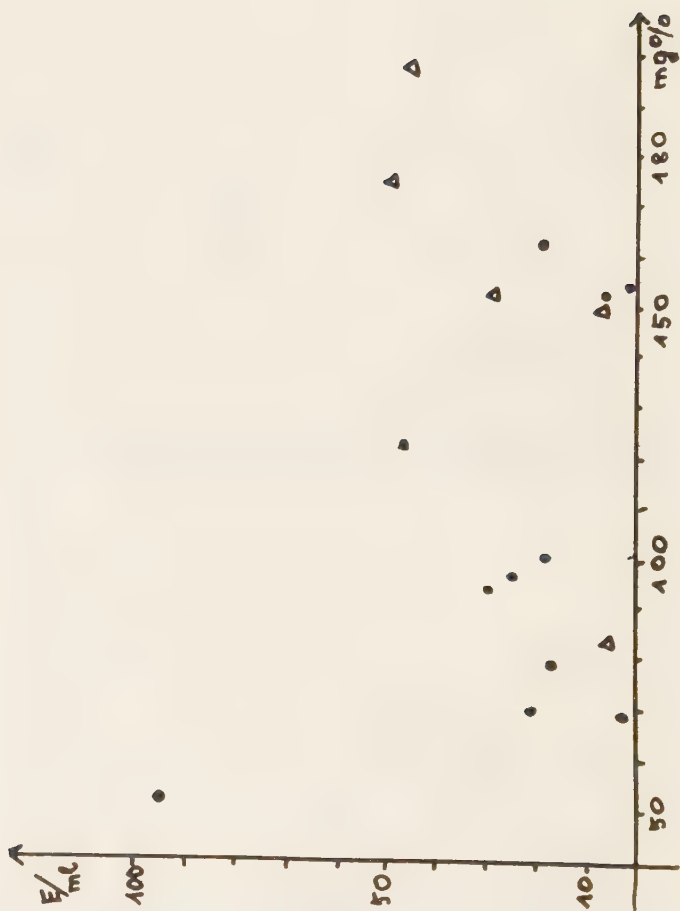


Abb. 9: Vergleich zwischen Reststickstoff in mg% und Thrombinbildung in E/ml Vollblut bei chronischer Pyelo- und Glomerulonephritis.

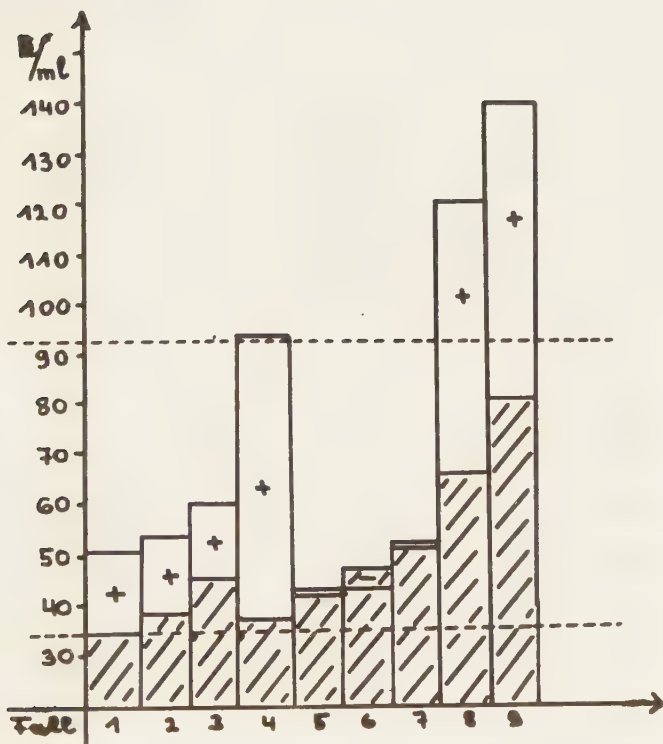


Abb. 10: Thrombinbildung in F/ml Vollblut nach Zugabe von 1/100 ml Thrombostypan pro cc Plasma bei Normalpersonen.

///// = Thrombinbildung ohne Thrombostypan

----- = Normbereich

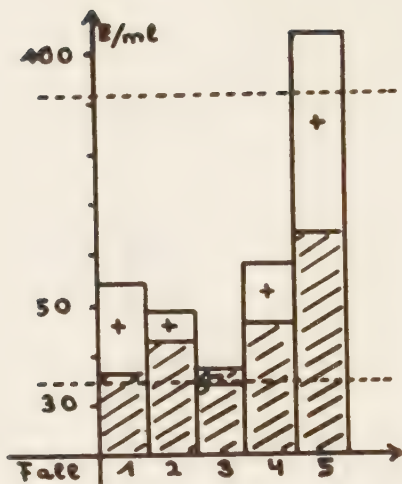


Abb. 11: Thrombinbildung in E/ml Blut nach Zugabe von 1/1000 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Normalpersonen.

/// = Thrombinbildung ohne Tachostyptanzugabe

--- = Normbereich

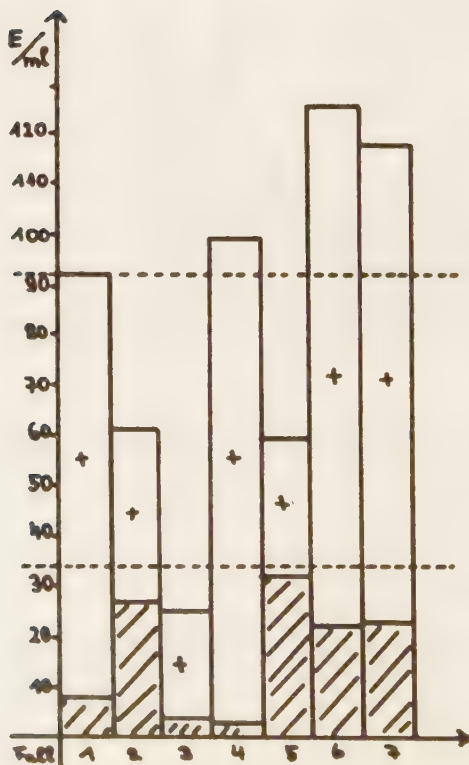


Abb. 12: Thrombinbildung in E/ml Blut nach Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

/// = Thrombinbildung ohne Tachostyptanzugabe

--- = Normbereich

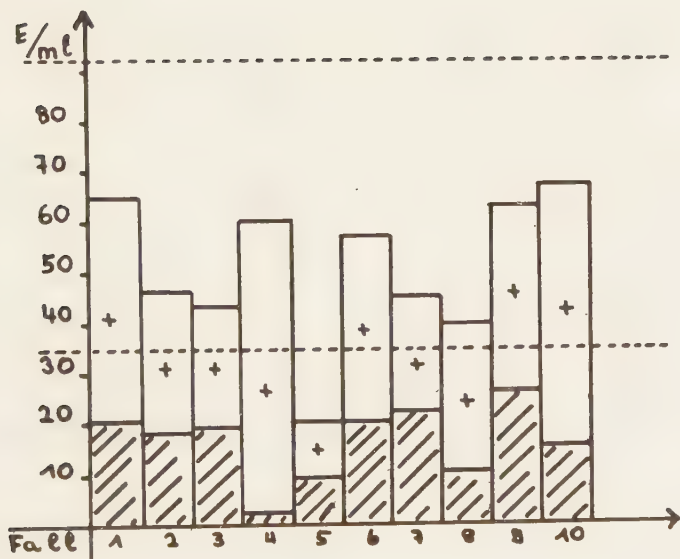


Abb. 13: Thrombineinheiten in E/ml Blut nach Zugabe von 1/1000 ml Tachostypen pro ccm Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

////// = Thrombinbildung ohne Tachostypenzugabe

----- = Normbereich

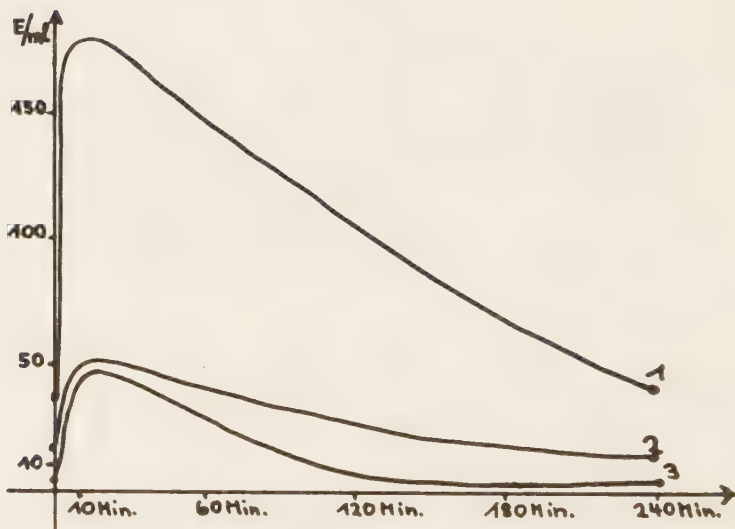


Abb. 14: Thrombinbildungsanstieg und - abfall nach Infektion von einer Amp. Tachostypten bei 3 Personen.

- 1 = Normalperson
- 2 = Patient mit Thrombozythämie
- 3 = Patient mit Thrombopenie

Abb. 15: Thrombinbildung in E/ml Blut
bei fallender Thrombozytenzahl (das
Plasma von 3 Normalpersonen wurde
fortlaufend verdünnt).

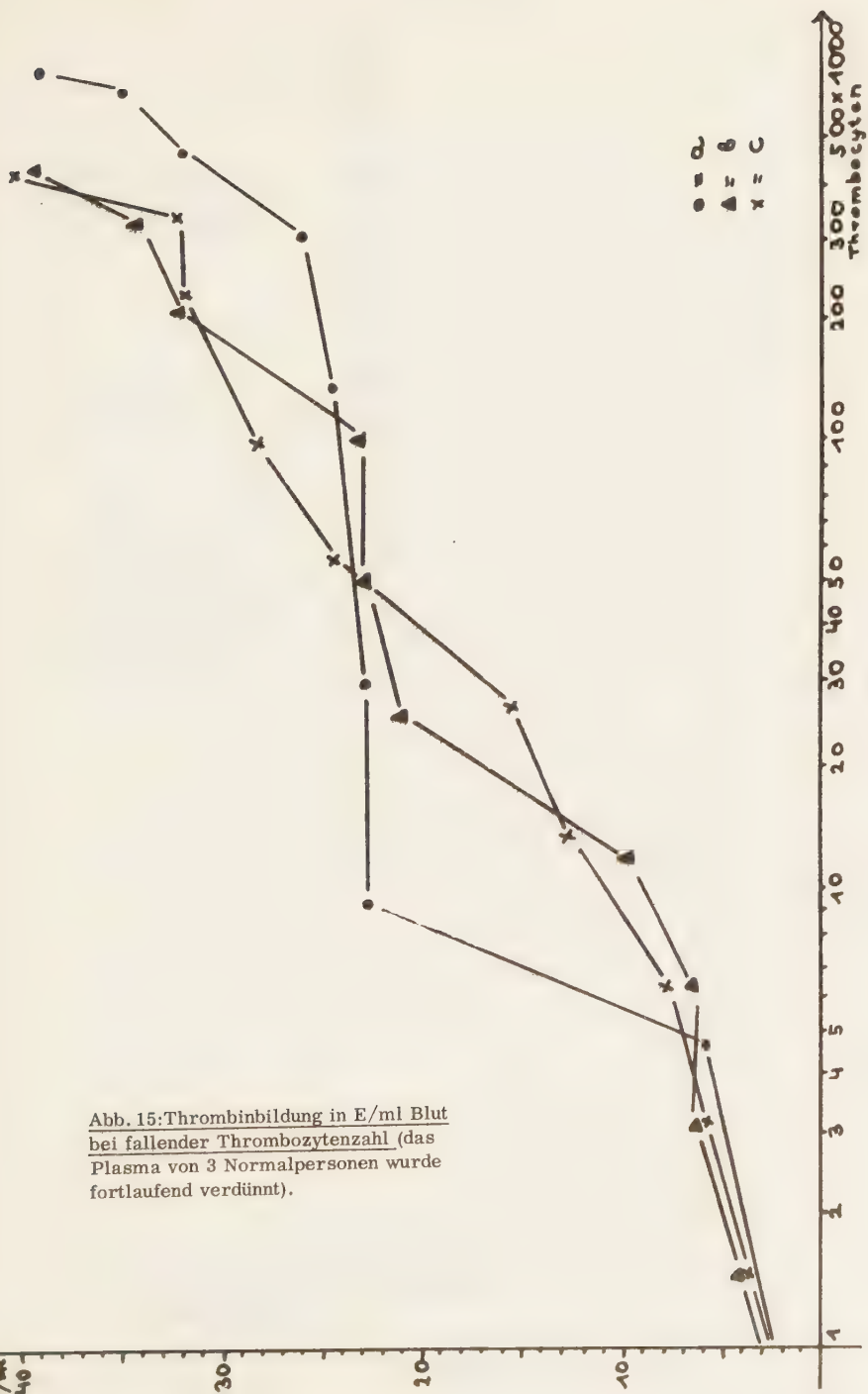




Abb 16: Thrombinbil-
dung in E/ml Blut
bei Patienten mit
Thrombopenie.

Die Thrombozyten-
zahl bezieht sich, wie
auch bei Abb 17 je-
weils auf 1 cmm Ci-
tratblut.

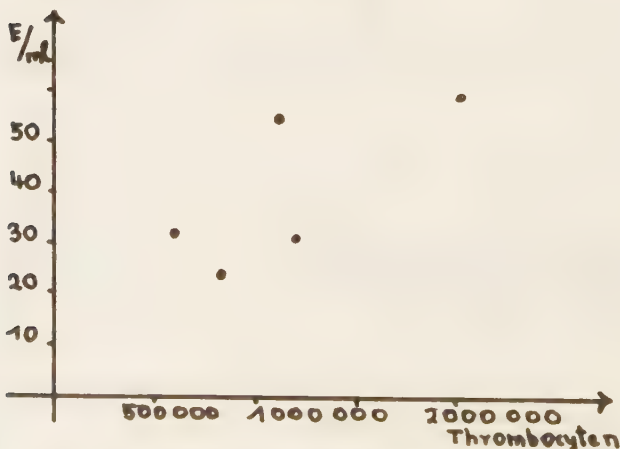


Abb. 17: Thrombinbildung in E/ml Blut bei Patien-
ten mit Thrombocythämie.

Herrn Professor Dr.H.Schwiegk danke ich für die
Übernahme des Co referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.R.Marx
für die Überlassung des Themas, des Laborplatzes und
die hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung
dieser Arbeit .

Auch seinen Mitarbeiterinnen im Labor, Frl.Dr.Weinzierl,
Frau Meisner, Frau Vogelsang und Frau Fuchs danke ich
herzlich für ihre freundliche Hilfe.

Bekanntgabe des Dissertationsthemas: 1. Oktober 1965

Abschluß der experimentellen Arbeiten: 31. März 1966

LEBENS LAUF

Am 21. Dezember 1942 wurde ich, Irene Dorothea Friedl Beck, in Berlin geboren. Meine Eltern sind der seit 1945 vermißte Dipl.-Ing. Friedrich Beck und seine Ehefrau Dorothea Beck, geb. Berndt.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in München (Columbusschule in der Thchostraße), von 1953 bis 1962 die Ob errealschule (Städt. Hum. Gymnasium und Realgymnasium für Mädchen mit Mädchen-oberrealschule, Luisenstraße 7) in München.

Abitur 1962.

Medizinstudium an der Universität München:

Beginn: Wintersemester 1962/63

Naturwissenschaftliche Vorprüfung Herbst 1963

Ärztliche Vorprüfung Frühjahr 1965

Ärztliche Prüfung Sommer 1968

